O R S A Y

Série A. N°

N° D'ordre :

39

T H E S E S

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES DE

L'UNIVERSITE DE PARIS

pour obtenir le titre de Docteur de l'Université

(mention Sciences)

par

Paule MOUILLE

1ère Thèse : "Actions comparées des isomères de l'isopropylnor-adrénaline, de l'adrénaline et de la noradrénaline chez les mammifères".

2ème Thèse : Propositions données par la Faculté.

Soutenue le 8/2/1967 devant la Commission d'Examen

Président : M.P. BENOIT

Examinateurs : M. Coraboeuf
M. Chevalier
M. Hazard

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546604_0068

O R S A Y
Série A. N°
N° D'ordre :

39

T H E S E S

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES DE
L'UNIVERSITE DE PARIS

pour obtenir le titre de Docteur de l'Université
(mention Sciences)

par

Paule MOUILLE

---

lère Thèse : "Actions comparées des isomères de l'isopropylnor-adrénaline, de l'adrénaline et de la noradrénaline chez les mammifères".

2ème Thèse : Propositions données par la Faculté.

Soutenue le 8/2/1967 devant la Commission d'Examen

Président : M.P. BENOIT
Examinateurs : M. Coraboeuf
M. Chevalier
M. Hazard

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ACTIONS COMPAREES DES ISOMERES DE L'ISOPROPYLNORADRENALINE, DE L'ADRENALINE ET DE LA NORADRENALINE CHEZ LES MAMMIFERES

A V A N T - P R O P O S

Je tiens à exprimer ma gratitude à Monsieur le Professeur P. BENOIT qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Qu'il me soit permis d'exprimer toute ma reconnaissance et mon respectueux dévouement à Monsieur le Professeur HAZARD qui m'a depuis de nombreuses années témoigné la plus extrême bienveillance et qui a suscité puis dirigé ce travail.

Je remercie Monsieur le Professeur CORABOEUF de l'intérêt compétent qu'il a bien voulu accorder à ce travail et de ses suggestions. J'exprime ma reconnaissance à Monsieur le Professeur CHEVALLIER qui a bien voulu accepter de faire partie du jury.

Mademoiselle BEAUVALLET, Directeur Scientifique du C.N.R.S. a généreusement participé à ces recherches ; ses encouragements et ses conseils nous ont été très précieux.

Je tiens à remercier sincèrement tous mes collègues et amis de l'Institut de Pharmacologie pour leur collaboration.

P L A N

INTRODUCTION -

Sa parenté chimique, certaines de ses actions physiologiques, rapprochent l'isopropylnoradrénaline de l'adrénaline et de la noradrénaline.

DOSAGE FLUORIMETRIQUE -

- Etablissement des spectres d'activation et de fluorescence.
- Application : dosage de l'isopropylnoradrénaline chez le chien au cours de perfusions intraveineuses continues de l'amine.

ACTION CARDIOVASCULAIRE : COEUR, VAISSEAUX, PRESSION ARTERIELLE -

1) Action d'adrénalinotoniques, d'adrénalinoverseurs, cas de l'ergotamine.
2) Action d'un inhibiteur des récepteurs : le dichloroisoprotérénol.
3) Action comparative des trois isomères.

Discussion : théorie des récepteurs.

ACTION SUR L'INTESTIN -

Etude des trois isomères de l'isopropylnoradrénaline sur l'intestin isolé de lapin et comparaison avec les isomères de l'adrénaline et de composés voisins.

Discussion : théorie des récepteurs.

ACTION SUR LES BRONCHES -

Comparaison de l'action antagoniste des trois isomères de l'isopropylnoradrénaline et de l'adrénaline sur le bronchospasme acétylcholinique du cobaye.

Discussion : théorie des récepteurs.

ACTION HYPERGLYCEMIANTE -

1) Par voie sous-cutanée chez le lapin
2) Par voie intraveineuse chez le lapin
3) Cas des isomères optiques
4) Relation entre la fonction amine et la fonction alcool et l'action hyperglycémiante.

Discussion : théorie des récepteurs.

MECANISME DE L'ACTION HYPERGLYCEMIANTE -

1) Action de la spartéine
2) Action glycogénolytique sur le foie isolé perfusé de lapin.

KALIEMIE ET NATREMIE -

Etude des variations de la kaliémie et de la natrémie chez le lapin et chez le chien sous l'influence de l'isopropylnoradrénaline et de l'adrénaline.

RESUME -

I N T R O D U C T I O N

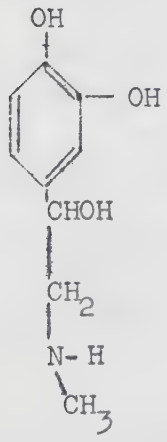
CANNON et ROSENBLUETH (1933) furent les premiers à envisager non plus l'existence d'un seul médiateur chimique du système nerveux sympathique mais celle de deux médiateurs qu'ils appellent "sympathines".

Il est maintenant établi qu'à côté de l'adrénaline il existe un autre médiateur la noradrénaline que certains considèrent comme un précurseur de l'adrénaline et d'autres comme une hormone spécifique.

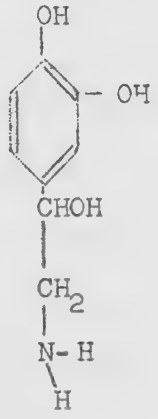
Il existe une parenté chimique étroite entre ces deux amines sympathomimétiques puisque la noradrénaline est une adrénaline non méthylée.

Une autre substance se rapproche chimiquement de ces deux produits, c'est l'isopropylnoradrénaline (1 (3'4' dihydroxyphényl) 2 (isopropylaminoéthanol) dans la formule de laquelle le groupe méthyl de l'adrénaline est remplacé par un groupe isopropyl.

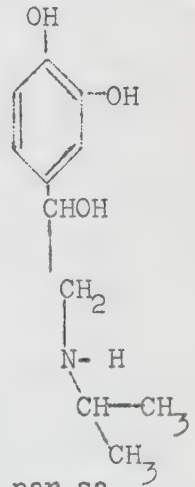
Adrénaline



Noradrénaline



Isopropylnoradrénaline



Ce dérivé se rapproche de l'adrénaline non seulement par sa constitution chimique mais aussi par certaines de ses propriétés physiologiques

(action cardiaque, action sur l'intestin et les bronches, action hyperglycémiante).

C'est ainsi que, comme pour l'adrénaline, sur la pression artérielle du chien, c'est le dérivé lévogyre qui est le plus actif, le dérivé racémique est environ moitié aussi actif et le dérivé dextrogyre est beaucoup moins actif (BECCARI et Coll., 1953).

Il en est de même chez le chat (LANDS et Coll., 1954).

L'intérêt de l'isopropylnoradrénaline est accru par le fait que certains auteurs ont récemment décelé dans les liquides biologiques et dans les tissus à l'état normal, ou après administration d'adrénaline une substance qui n'a pas été identifiée formellement à l'isopropylnoradrénaline mais qui s'en rapproche fortement par certaines de ses propriétés physiologiques et des critères physico-chimiques.

C'est en 1954 que M. F. LOCKETT décèle une amine sympathomimétique dans les extraits de surrénales de chat, de singe et de l'Homme.

Cette substance séparée par chromatographie diffère par son RF et ses activités pharmacologiques de l'adrénaline et de la noradrénaline mais elle s'apparente à l'isopropylnoradrénaline.

Un autre auteur, SARADA SUBRAHMANYAN (1958) note la présence d'isopropylnoradrénaline dans la surrénale de chat, de singe, de l'Homme et dans l'urine humaine. Ce sont les essais pharmacologiques chez le chat qui lui font suggérer l'identification avec l'isopropylnoradrénaline.

EAKINS et LOCKETT (1961), ROBERTS et LOCKETT (1961), GLOVER et Coll. (1962), ROBERTS (1965) après perfusion ou simple injection d'adrénaline par voie veineuse notent l'apparition d'une substance qui par son RF et son action pharmacologique semble être de l'isopropylnoradrénaline. Cette substance n'apparaît pas après injection de noradrénaline.

ROBERTS, en 1964, étudie les actions des différentes substances entraînées dans les éluats et qui sont cause des erreurs quantitatives dans les dosages biologiques ; mais selon l'auteur ces substances ne peuvent être à elles seules responsables de l'activité pharmacologique trouvée.

JACOB et MAITRE, en 1961, mettent en évidence dans les extraits trichloracétiques de coeurs de lapin une ou plusieurs substances hypotensives mais concluent à une non-identification à l'isopropylnoradrénaline ; d'après eux, si cette amine se trouve dans les coeurs de lapin, elle n'y est pas seule présente.

On a tenté d'expliquer le mécanisme des actions physiologiques de l'adrénaline, de l'isopropylnoradrénaline et d'autres amines sympathomimétiques par la théorie des récepteurs.

DALE, en 1906, observe que les alcaloïdes de l'ergot paralysent les actions excitantes de l'adrénaline tandis que ses actions dépressives ne sont pas touchées.

Le premier, il expose une théorie d'après laquelle l'adrénaline agirait sur des structures réceptrices qui seraient différentes pour les réponses excitantes d'une part et les réponses inhibitrices d'autre part.

Il exprime ainsi la possibilité d'une action mixte de l'adrénaline mise en évidence par les alcaloïdes de l'ergot qui, en inhibant l'action excitante, permet à l'effet inhibiteur jusque là masqué de se manifester.

La théorie originale de DALE a été modifiée et étendue ; il est maintenant établi que la noradrénaline et d'autres amines sympathomimétiques agissent aussi bien que l'adrénaline sur des structures.

AHLQUIST (1948 - 1959) en étudiant 6 amines sympathomimétiques établit la théorie de la dualité des récepteurs utilisée et reprise actuellement par de nombreux auteurs. L'application de cette théorie permet d'interpréter la plupart

des actions de l'adrénaline et des amines voisines (CUTCHEON et AHLQUIST, 1959 - VAN DER POL, 1956). Mais LANDS (1952) pour expliquer les actions cardiaques est conduit à admettre l'existence d'un récepteur spécial et FURCHGOTT (1959) propose une théorie modifiée nécessitant quatre catégories de récepteurs.

Récemment, toujours pour tenter d'expliquer les actions des différentes amines sympathomimétiques et tenter de confirmer les diverses théories surtout celle d'AHLQUIST, une nouvelle série de substances bloquant les β récepteurs a été utilisée. Le type en est le dérivé dichloré de l'isopropylnoradrénaline (D.C.I.) étudié par MORAN et PERKINS en 1958.

DOSAGE FLUORIMETRIQUE

Après la mise en évidence par chromatographie d'une substance qui pourrait être de l'isopropylnoradrénaline dans les liquides biologiques et divers tissus, nous avons pensé tenter le dosage fluorimétrique d'abord avec des solutions pures d'isopropylnoradrénaline et l'étendre, s'il était possible aux solutions mixtes des trois amines : adrénaline, noradrénaline, isopropylnoradrénaline.

PRINCIPE -

PAGET (1930) et PAGET LEBLOND (1930) furent les premiers à signaler la fluorescence de l'adrénaline en milieu fortement alcalin. GADDUM et SCHILD (1934) constatèrent ensuite que la noradrénaline présentait aussi une fluorescence, plus faible d'ailleurs, dans le même milieu. La mesure directe de la fluorescence en milieu alcalin maintenant abandonnée est remplacée par celle des dérivés obtenus après oxydation.

Il y a cyclisation de l'adrénaline en adrénochrome. L'action d'une base forte sur l'adrénochrome donne naissance par isomérisation à une substance fluorescente l'adrénolutine. C'est EHRLEN (1948, a et b) qui identifie cette substance au trihydroxy - 3, 5, 6, N méthyl indole.

C'est LUND (1949, a, b, c) qui dénomma cette substance adrénolutine et proposa une technique de dosage basée sur cette réaction. La méthode de dosage dite trihydroxy-indolique est maintenant utilisée par de nombreux auteurs.

La noradrénaline réagit de même en donnant noradrénochrome et noradrénolutine. Les spectres de fluorescence des deux lutines sont différents, leur maximum d'intensité de fluorescence n'apparaissant pas aux mêmes longueurs d'onde. Ce phénomène permet d'effectuer une différenciation des deux lutines.

En traitant l'isopropylnoradrénaline par cette technique nous avons pu obtenir le spectre de fluorescence du dérivé indolique formé, le 3, 5, 6 trihydroxy 1 isopropyl indole, qui a pu être isolé (U.S. Von EULER, 1959). Notre but était de voir si une différenciation avec les autres amines proches étaient là aussi possible.

TECHNIQUE -

La technique pour la préparation des produits fluorescents est celle décrite par S. LARNO (1960) et utilisée aussi par J. FUGAZZA (1963).

A un ml. de solution à doser on ajoute 0,5 ml. de solution tampon pH 6 (acide acétique - acétate de sodium) ; puis 0,1 ml. de ferricyanure de potassium à 0,25 p. 100 agissant sur les amines comme oxydant pendant 3 minutes. Enfin, l'addition de 0,5 ml. du mélange extemporané soude-acide ascorbique (90 p. 100 de soude 5 N et 10 p. 100 d'acide ascorbique à 2 p. 100) permet la formation de dérivés fluorescents stables.

Il convient en même temps de préparer un blanc. La solution à doser étant remplacé par de l'eau distillée.

APPAREILS -

Les mesures ont été effectuées dans nos essais à l'aide du spectrofluorimètre Jobin-Yvon (type "Bearn") et du spectrofluorimètre Aminco-Bowman.

La lumière d'excitation est fournie par une lampe à Xénon ; elle est dirigée sur un monochromateur ; la lumière de fluorescence émise par l'échantillon est sélectionnée par un deuxième monochromateur.

TRAVAIL PERSONNEL -

1 - Courbes spectrales -

En traitant des solutions pures d'adrénaline, de noradrénaline, d'isopropylnoradrénaline suivant la technique précédente, nous avons étudié les courbes spectrales de ces substances en faisant :

a - d'une part varier la longueur d'onde de la lumière d'excitation

b - d'autre part en enregistrant à différentes longueurs d'ondes la fluorescence émise par l'échantillon.

Dans le premier cas, nous avons ainsi étudié ce qui est appelé en fluorimétrie, le spectre d'activation. Dans le deuxième cas, nous avons déterminé le spectre dit de fluorescence.

a - Spectres d'activation :

L'étude de ces spectres permet de déterminer pour chacune des substances, la longueur d'onde de la lumière d'excitation pour laquelle s'observe le maximum d'intensité de fluorescence.

Il ressort de l'examen des trois spectres (courbe n° 1) que ce maximum d'intensité de fluorescence apparaît aux longueurs d'onde de la lumière d'excitation de 425 mμ pour l'adrénaline, 405 mμ pour la noradrénaline et 425 mμ pour l'isopropylnoradrénaline.

b - Spectres de fluorescence :

Pour l'adrénaline; le maximum de fluorescence est obtenu à la longueur d'onde de 536 mμ ; pour la noradrénaline à 520 mμ (courbe n° 2). Ces résultats sont en accord avec ceux de HELLER et Coll. (1950) qui trouvent 520 et 540 mμ . Pour l'isopropylnoradrénaline, ce maximum se situe, comme pour

l'adrénaline, à 536 mμ . PRICE, en 1959, avait observé la similitude des spectres de fluorescence.

CONCLUSION -

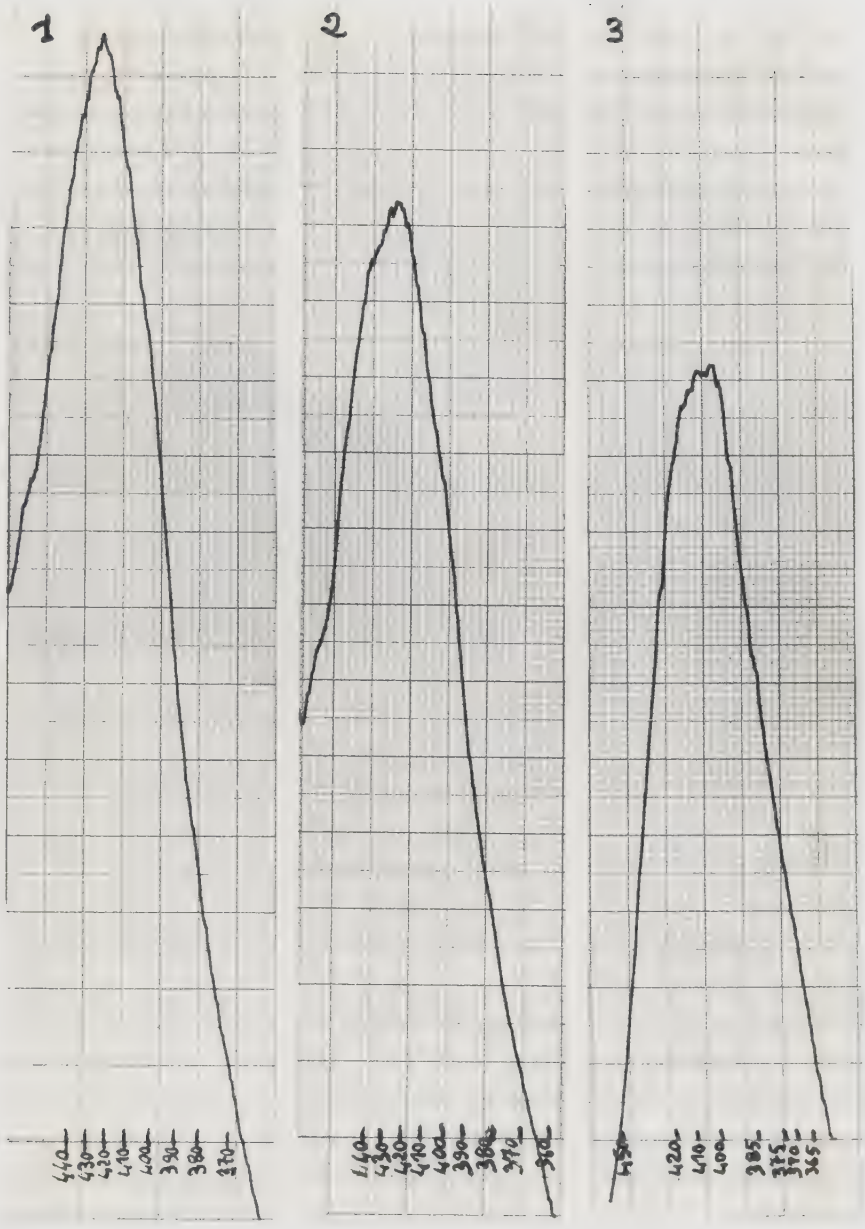
De l'examen des courbes obtenues avec cet appareil il ressort que pour l'adrénaline et la noradrénaline on observe un certain décalage entre les longueurs d'onde de fluorescence.

En utilisant les deux combinaisons de longueurs d'ondes suivantes : 425 mμ de lumière d'excitation - 530 mμ de lumière de fluorecence pour l'adrénaline et 400 mμ de lumière d'excitation - 510 mμ de lumière de fluorescence pour la noradrénaline, il a été possible d'établir une formule permettant de déterminer les quantités correspondantes de chacune des deux amines dans une solution mixte.

Par contre, les deux courbes de l'adrénaline et de l'isopropylnoradrénaline sont en tous points presqu'entièrement superposables avec un maximun identique ; il n'est donc pas possible de tenter une séparation dans un mélange. En opérant dans tous les cas avec une solution 10^{-7} on observe que la réaction est plus sensible avec l'adrénaline qu'avec l'isopropylnoradrénaline (2/3 environ).

En utilisant le spectrofluorimètre Aminco-Bowman, nous avons obtenu des résultats tout à fait identiques aussi bien pour les spectres de fluorescence que pour les spectres d'activation.

Pour obtenir des spectres présentant des différences suffisantes l'absence de radical substituant sur l'azote (cas de la noradrénaline) est plus important que la diversité de ce radical (méthyl pour l'adrénaline, isopropyl pour l'isopropylnoradrénaline).

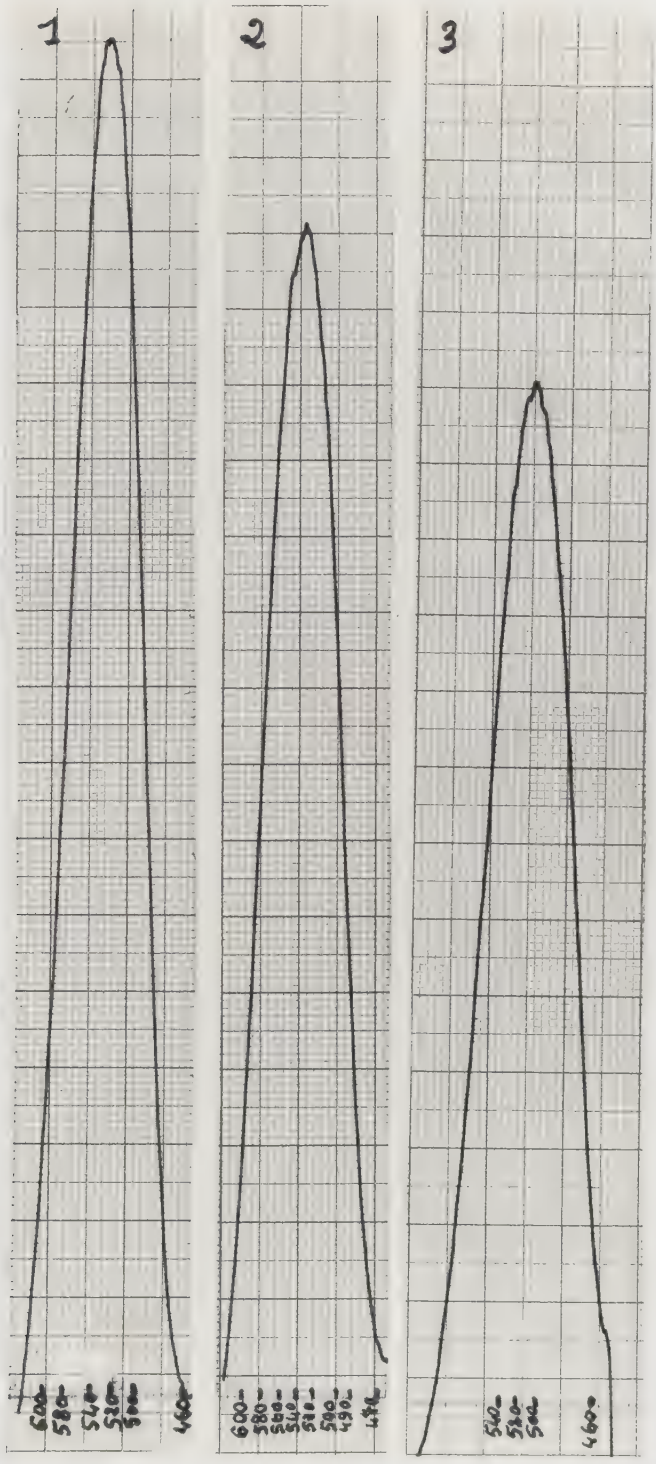


Courbe n° 1.

1 - Adrénaline 10^{-7} = longueur d'onde de fluorescence 540 m μ

2 - Isopropylnoradrénaline 10^{-7} = longueur d'onde de fluorescence 530 m μ

3 - Noradrénaline 10^{-7} = longueur d'onde de fluorescence 510 m μ



Courbe n° 2

1 - Adrénaline 10^{-7} = longueur d'onde d'excitation 428 mμ

2 - Isopropylnoradrénaline 10^{-7} = longueur d'onde d'excitation 430 mμ

3 - Noradrénaline 10^{-7} = longueur d'onde d'excitation 408 mμ

2 - Application : dosage de l'isopropylnoradrénaline dans le plasma au cours de perfusions intraveineuses continues.

Nous avons repris les conditions expérimentales précédemment employées pour l'adrénaline chez le chien (HAZARD et Coll., 1958 b).

L'animal est anesthésié au chloralose, il est soumis à la respiration artificielle. Après injection intraveineuse de 1 mg. par Kg. d'atropine, l'isopropylnoradrénaline est administrée en perfusion continue à la dose de 5 µg par Kg. et par minute dans la veine saphène.

Dès le début de la perfusion on observe une chute importante de la pression artérielle qui persiste - bien qu'apparaisse une légère remontée - pendant la durée de la perfusion.

Les prélèvements de 40 à 50 ml. de sang sont faits dans une collatérale dé l'artère fémorale. Ils sont immédiatement centrifugés à froid.

Une première prise de sang est faite une à deux minutes après le début de la perfusion lorsque l'hypotension maxima est établie.

Une deuxième prise de sang est faite à 15 minutes ; avant l'arrêt de la perfusion.

Les résultats obtenus sur deux chiens sont consignés ci-après :

Poids du chien	P.S. 1 à 2 min.	P.S. 15 min.	
20 Kg	1,5 µg.	2,75 µg.	pour 25 ml.
25 Kg	0,5 µg.	1,50 µg.	de plasma

Nous avons vérifié que dans les prises de sang faites avant le début de la perfusion la quantité d'amine donnant lieu à la réaction de fluorescence est indosable et ne peut perturber les chiffres des prises de sang ultérieures.

Nous avons vérifié, comme nous l'avions fait pour l'adrénaline, les résultats fluorimétriques par une méthode biologique. Ici, nous avons utilisé la pression artérielle de chien. Il y a une concordance tout à fait satisfaisante.

CONCLUSION -

Les résultats montrent que, comme pour l'adrénaline, une grande partie de l'isopropylnoradrénaline disparaît rapidement du plasma.

Dès le début de la perfusion cette disparition est manifeste, on ne retrouve déjà pas au bout de deux minutes toute l'amine injectée.

Le taux dans le plasma après 15 minutes de perfusion n'augmente que très peu ; il faut qu'il y ait une forte et rapide disparition de l'isopropylnoradrénaline car la dose injectée est alors plus élevée.

On peut conclure de ces expériences que l'isopropylnoradrénaline serait non seulement partiellement détruite dans l'organisme mais aussi fixée par les différents tissus comme l'est normalement l'adrénaline.

Si l'isopropylnoradrénaline était produite au cours de la perfusion d'adrénaline comme elle ne se maintient pas plus longtemps que celle-ci dans le sang, elle ne paraît pas pouvoir être responsable de l'hypotension secondaire observée après injection d'adrénaline.

ACTION CARDIO-VASCULAIRE

1 - SUR LE COEUR -

Sur le coeur isolé de grenouille et de tortue, l'isopropylnoradrénaline se révèle beaucoup plus active que l'adrénaline, provoquant une augmentation de l'amplitude et une accélération du rythme (LANDS, 1952 et ERLIJ et Coll. 1965).

L'isopropylnoradrénaline exerce d'une façon générale une action inotrope positive sur le muscle cardiaque de mammifères (GARB, 1950). L'accroissement de la force des contractions chez le chien est observée par DARBY et Coll. (1957 - 1958).

L augmentation de la fréquence cardiaque ainsi que celle du débit coronarien sont surtout marquées avec le dérivé lévogyre qui est 60 fois plus actif que le dextrogyre (DE CARO, 1960).

Sur l'auricule isolé de rat, de cobaye, de lapin et de chat, l'isopropylnoradrénaline est plus active (augmentation de l'amplitude et du rythme) que les autres amines voisines (GARB et Coll. 1956).

Enfin, chez l'homme, on observe une accélération cardiaque (COBBOLD et Coll., 1960).

2 - SUR LES VAISSEAUX -

L'adrénaline provoque une vasoconstriction, elle diminue le débit des vaisseaux isolés. Mais les doses faibles d'adrénaline provoquent au contraire une vasodilatation des vaisseaux des membres ; les vaisseaux cérébraux, pulmonaires, coronaires ne subissent pas de vasoconstriction.

Une action vasodilatatrice transitoire de l'adrénaline a été mise en évidence par BARCROFT et Coll. (1949), WHELAN (1952 et 1963) sur les vaisseaux cutanés et les vaisseaux des muscles squelettiques.

L'isopropylnoradrénaline est toujours vasodilatatrice ; elle augmente elle aussi le débit des coronaires (NAKANO et Coll., 1961).

GLOVER et Coll., en 1964, perfusent un mélange de noradrénaline et d'isopropylnoradrénaline par voie intra-artérielle chez l'homme et observent des résultats identiques à ceux obtenus après perfusion d'adrénaline. Il y a d'abord augmentation du flot sanguin puis diminution. Avec la noradrénaline, on observe seulement une diminution et avec l'isopropylnoradrénaline seule, une augmentation.

L'action de l'adrénaline sur les vaisseaux paraît être le résultat de deux composantes, l'une vasodilatatrice qui la rapproche de l'isopropylnoradrénaline, l'autre vasoconstrictrice est semblable à celle de la noradrénaline.

3 - SUR LA PRESSION ARTERIELLE -

Certes, l'isopropylnoradrénaline exerce très généralement une action hypotensive comme l'ont montré MARSH et Coll. (1948), LANDS (1949) HAZARD et Coll. (1958) ; mais il faut noter que les petites doses d'adrénaline sont capables d'exercer une action tensionnelle comparable. En 1947, HAZARD et Coll. établissent que ces effets vasodépresseurs de l'isopropylnoradrénaline sont inversés par l'ergotamine chez le chien. Le même phénomène est observé, toujours chez le chien, par LANDS et Coll. (1950), CUTCHEON et Coll. (1959). Cette inversion est également décrite chez le chat par HARVEY et NICKERSON (1953), TOHORU YUI et Coll. (1957), HAZARD et Coll. (1948, 1963) et chez le chien, le chat, le lapin et le cobaye par OSSWALS et GUIMARAES (1962).

L'ergotamine exerce chez le chien ce même effet avec les petites doses hypotensives d'adrénaline (HAZARD et Coll., 1951).

L'hypertension artérielle résultant chez cet animal de l'inversion par l'ergotamine des effets vasodépresseurs de l'isopropylnoradrénaline présente certains caractères qui permettent de la rapprocher de l'hypertension adrénalinique.

Elle est renforcée par la cocaïne, la spartéine, la procaïne ; inversée par l'yohimbine, le 933 F et le 883 F (HAZARD et Coll., 1948).

Les résultats sont un peu différents chez le chat ; l'inversion des effets tensionnels de l'isopropylnoradrénaline est moins nette (HAZARD et Coll. 1948).

L'extrait post-hypophysaire se comporte de façon analogue à l'ergotamine chez le chien mais l'action hypertensive que provoque alors l'isopropylnoradrénaline est de courte durée, l'animal recouvrant ses réactions normales hypotensives un quart d'heure environ après l'injection (HAZARD et Coll. 1948).

La naphtazoline (Naphtyl-méthyl 1' - 2 imidazoline 4-5) ainsi que la phénylephrine (néo-synéphrine) sont également capables de provoquer cette inversion (HAZARD et Coll., 1952 - MAENGWYN - DAVIES, 1961).

TRAVAIL PERSONNEL -

I.- Nous avons étudié l'action de divers sympathicotoniques et sympatholytiques sur l'hypertension isopropylnoradrénalique chez le chat chloralosé soumis à la respiration artificielle.

Les résultats ont été publiés en 1963 (Arch. Int. Pharmacodyn. 143, 331-336).

1)- Action de quelques adrénalinotoniques qui agissent en renforçant l'hypertension de l'adrénaline.

La cocaïne (0,002 g/kg) augmente en durée et en intensité l'effet hypotenseur de l'isopropylnoradrénaline.

La spartéine (0,02 g/kg) agit de la même façon.

La procaïne elle aussi accentue la chute de pression produite par l'isopropylnoradrénaline.

2)- Action de quelques adrénalinoverseurs (bloquant les récepteurs α).

La yohimbine, la tolazoline, la chlorpromazine constituent un groupe homogène qui est nettement écarté de l'ergotamine.

Tous les trois renforcent l'action hypotensive normale de l'isopropylnoradrénaline (Figure 1). L'ergotamine, au contraire, inverse l'hypotension de l'isopropylnoradrénaline (Figure 2).

Il y a donc une opposition entre l'ergotamine et les adrénalinoverseurs précédents. Cette opposition est très nette en particulier avec la yohimbine qui diminue ou supprime l'effet hypertenseur de l'isopropylnoradrénaline en présence d'ergotamine.

Ces constatations expérimentales faites chez le chat sont semblables à celles faites chez le chien et le rat chez qui la yohimbine, la chlorpromazine, le 883 F, le 933 F, la phentolamine, la dibenzyline renforcent en général l'effet hypotenseur de l'isopropylnoradrénaline (MARSH, 1948 - HAZARD et Coll. 1948, 1958 a, 1962, 1963). Il en est de même avec la tolazoline (LOCKETT, 1954) et la dibénamine (MAENGWYN-DAVIES, 1957).

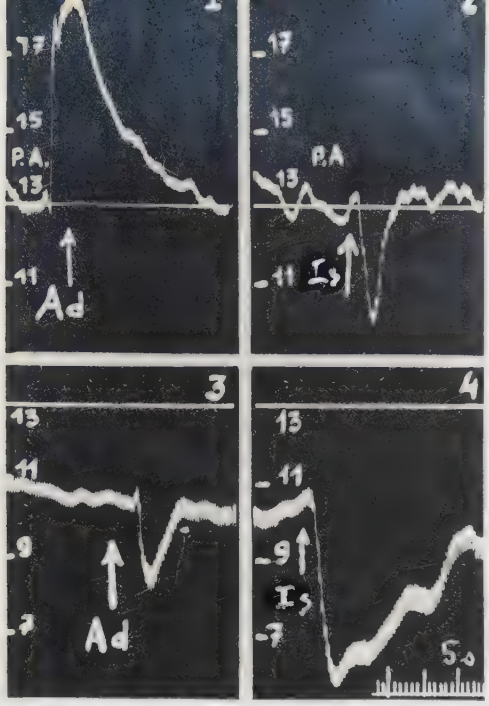


Figure 1 - Chat ♂ 2,500 kg. Chloralosé. Respiration artificielle
En 1 et 3 : Adrénaline 2 γ par Kg.
En 2 et 4 : Isopropylnoradrénaline 1 γ par Kg.
Entre 2 et 3 : Yohimbine 0,001 g. par Kg.

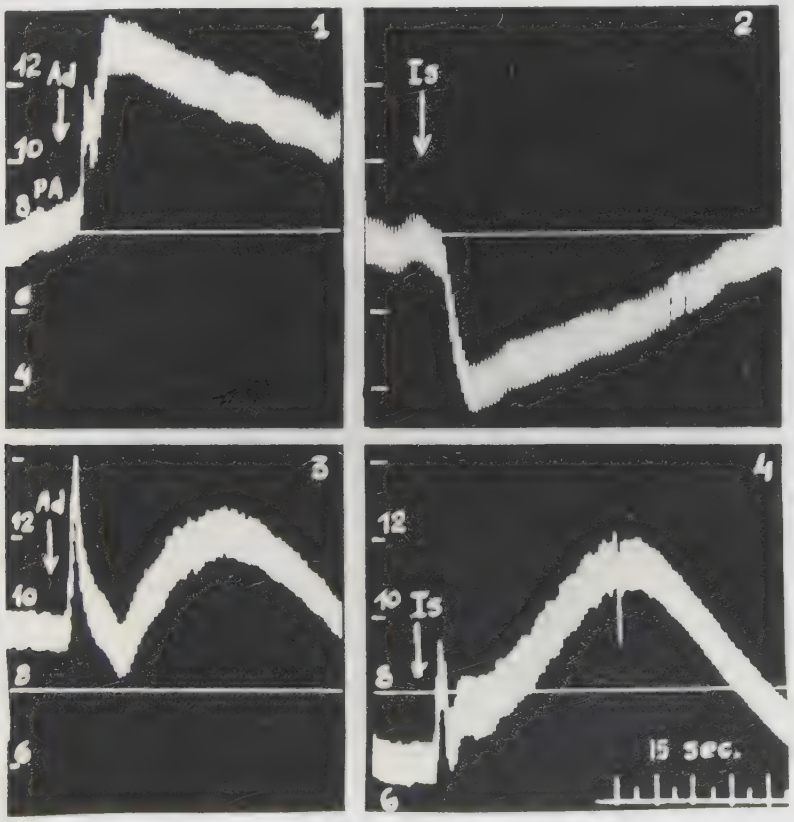


Figure 2 - Chat ♂ 5 Kg. Chloralosé. Respiration artificielle
En 1 et 3 : Adrénaline 1 γ par Kg.
En 2 et 4 : Isopropylnoradrénaline 0,5 γ par Kg.
Entre 2 et 3 : Ergotamine 0,002 g. par Kg.

II.- Action d'une substance bloquant les récepteurs β .

Etude de l'action du D.C.I. sur les effets tensionnels de l'adrénaline, de la noradrénaline et de l'isopropylnoradrénaline.

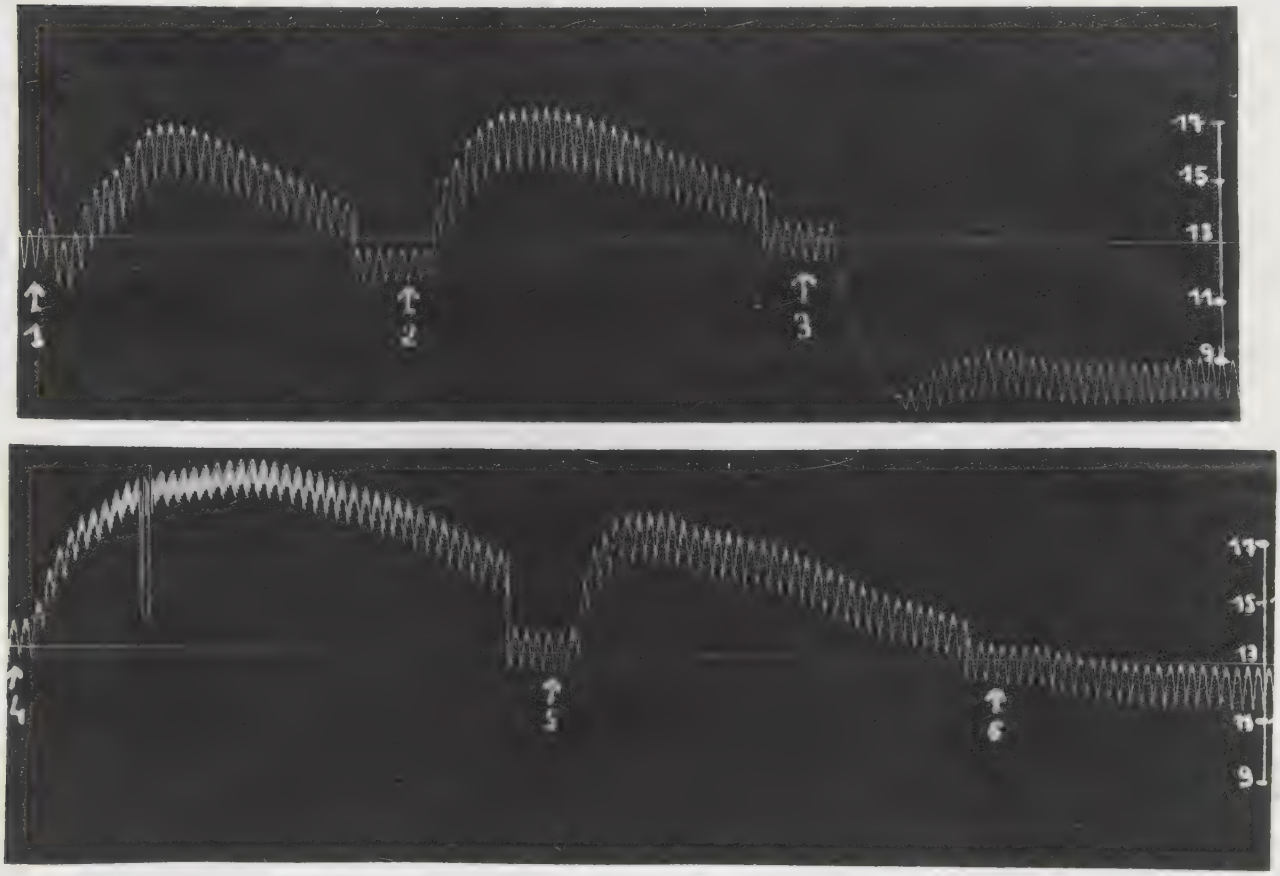


Figure 3 - 15-2-62. Chien ♂ 11 Kg. Chloralosé. Respiration artificielle.
Atropine 1 mg. par Kg.
En 1 et 4 : Adrénaline 1 γ par kg.
En 2 et 5 : Noradrénaline 1 γ par Kg.
En 3 et 6 : Isopropylnoradrénaline 1 γ par Kg.
Entre 3 et 4 : D.C.I. 5 mg. par Kg. i/v.

Le dichloro-isoprotérénol (D.C.I.) chez le chien anesthésié soumis à la respiration artificielle, à la dose de 5 mg./Kg. augmente l'hypertension de l'adrénaline, celle de la noradrénaline est inchangée et l'hypotension de l'isopropylnoradrénaline est supprimée (Figure 3).

Ces résultats rejoignent ceux de MORAN (1958), POWEL et SLATER (1958) et LEVY (1960).

Chez le lapin, nous avons obtenu les mêmes résultats avec le D.C.I. Il faut seulement des doses plus fortes de D.C.I. pour antagoniser l'hypotension de l'isopropylnoradrénaline.

Nous avons essayé deux produits proches du D.C.I. chez le chien. Le dérivé dichloré de l'adrénaline d'une part et le dérivé dichloré de la noradrénaline d'autre part. Ces deux produits sont hypertenseurs chez le chien alors que le D.C.I. est hypotenseur comme l'isopropylnoradrénaline. Contrairement au D.C.I. ils n'antagonisent pas l'action tensionnelle de l'isopropylnoradrénaline. Le D.C.I. présente donc une grande spécificité d'action.

III.- Nous avons essayé les trois isomères optiques de l'isopropylnoradrénaline sur la pression carotidienne du chien anesthésié.

L'isopropylnoradrénaline lévogyre à la dose de 1 γ par Kg par voie veineuse provoque une hypotension sensiblement égale à celle produite par 2 γ par Kg. du dérivé racémique.

Il faut une dose de 25 γ par Kg du dextrogyre pour obtenir la même action tensionnelle. Sur le même animal, l'adrénaline lévogyre (2 γ par Kg.) est aussi plus active que l'adrénaline racémique (3 γ par Kg.) et l'adrénaline dextrogyre (8 γ par Kg.) (Figure 4).

En résumé : ces résultats sont qualitativement en accord avec ceux de BECCARI et Coll. (1953).

Les deux dérivés racémiques de l'adrénaline et de l'isopropylnoradrénaline ont sensiblement la moitié de l'activité des lévogyres.

Entre les deux dérivés dextrogyres il apparaît une différence : le dérivé dextrogyre de l'isopropylnoradrénaline est 25 fois moins actif que le lévogyre correspondant tandis que pour l'adrénaline il l'est seulement 4 fois. Nous avons retrouvé ce fait assez souvent, en particulier pour l'activité bronchodilatatrice.

DISCUSSION -

En utilisant le D.C.I. pour bloquer les récepteurs β on peut conclure que la noradrénaline dont l'action tensionnelle n'est pas modifiée, agit seulement sur les récepteurs α; l'hypertension de l'adrénaline est renforcée car il ne resterait que son action sur les récepteurs α et l'isopropylnoradrénaline qui est supprimée agirait uniquement sur les récepteurs β .

Mais si de nombreux auteurs prenaient ce dérivé comme référence pour mettre en évidence une action spécifique d'une substance sur les récepteurs β (LEVY AHLQUIST, 1960), les travaux plus récents de BUTTERWORTH (1963, 1964) apportent un élément nouveau.

En effet, une première injection d'une dose forte produit une hypotension tandis que les injections suivantes des mêmes doses provoquent une hypertension. Les réponses observées seraient bien dûes à une action sur les α car elles sont inhibées par l'ergotamine et la tolazoline. Une dose forte d'isopropylnoradrénaline bloque donc les effets dépresseurs tensionnels de l'amine.

Ces faits avaient d'ailleurs été signalés déjà par CORET en 1949. Chez le chat spinal, GUTMAN et Coll. (1964), BEYTH et GUTMAN (1965) avaient trouvé aussi cette inversion de l'action tensionnelle de l'isopropylnoradrénaline après administration de doses fortes. D'après ces auteurs, chez le chat; l'isopropylnoradrénaline bloquerait à dose forte les récepteurs sympathiques β et exciterait les récepteurs α .

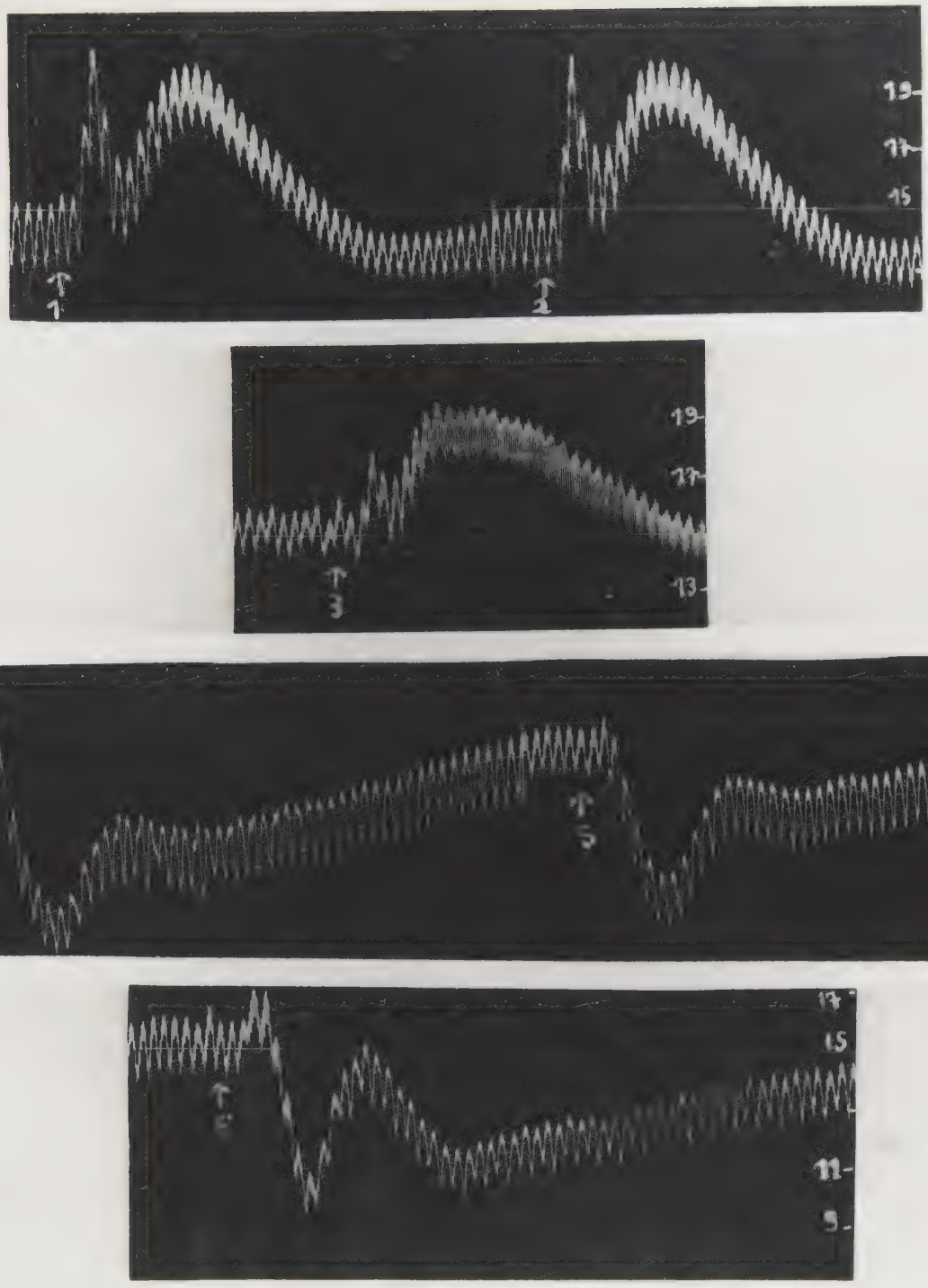


Figure 4 - 20-11-64. Chien ♀ 8 Kg. Chloralosé. Respiration artificielle.
Atropine 1 mg. par Kg.
En 1 : Adrénaline l 2 γ par Kg.
En 2 : Adrénaline r 3 γ par Kg.
En 3 : Adrénaline d 8 γ par Kg.
En 4 : Isopropylnoradrénaline l 1 γ par Kg.
En 5 : Isopropylnoradrénaline r 2 γ par Kg.
En 6 : Isopropylnoradrénaline d 25 γ par Kg.

HERMAN et Coll. (1954) chez le chien sans moëlle avaient trouvé des faits semblables. Par perfusion continue d'isopropylnoradrénaline réalisant une hypotension durable et stable, ils observent une augmentation de l'action tensionnelle de l'adrénaline tandis que celle de l'isopropylnoradrénaline en injections brèves est ici aussi supprimée.

Il faudrait donc admettre dans la théorie des récepteurs que l'isopropylnoradrénaline agit aussi sur les récepteurs α. Cette même théorie ne permet pas non plus l'interprétation de l'hypertension obtenue après action de l'ergotamine ou de la post-hypophyse. De plus, la tolazoline et d'autres sympathylytiques, nous l'avons vu, renforcent l'hypotension de l'isopripylnoradrénaline. Ce sont des agents bloquant les récepteurs α et ils agissent en sens inverse de l'ergotamine.

La théorie des récepteurs ne permet pas de rendre compte des phénomènes d'inversions tensionnelles de l'isopropylnoradrénaline pas plus que des désinversions de l'action hypotensive de l'adrénaline par la spartéine par exemple.

Il est plus facile pour interpréter l'action cardiaque de l'adrénaline, de la noradrénaline et de l'isopropylnoradrénaline d'accepter la modification de la théorie d'AHLQUIST proposée par LANDS en 1952 et d'admettre l'hypothèse d'un récepteur cardiaque indifférencié.

ACTION SUR L'INTESTIN

L'isopropylnoradrénaline tout comme l'adrénaline inhibe les mouvements péristaltiques et provoque une chute du tonus du duodénum isolé de lapin et de l'intestin grêle isolé de cobaye (BEAUVALLET, 1946 et FLEMING et SCHMIDT 1962). L'action inhibitrice de cette amine pour LANDS (1949) se montre aussi importante sur l'intestin isolé que celle de l'adrénaline. On observe aussi le même effet inhibiteur des deux substances sur l'intestin in situ de chien (GRUBERT et MATTHEWS, 1953 - AHLQUIST et LEVY, 1959). Des résultats identiques sont rapportés par différents auteurs sur l'utérus isolé.

TRAVAIL PERSONNEL -

Nous avons étudié chez le lapin cette action inhibitrice sur l'intestin isolé et nous l'avons comparée à celle des dérivés des fonctions amine et alcool (C.R. Soc. Biol., 1965, 159, 1090-1093).

Nous avons étudié des dérivés de la fonction amine de l'adrénaline : noradrénaline, isopropylnoradrénaline et éthylnoradrénaline. Nous avons étudié des dérivés de la fonction alcool : l'adrénalone et l'épinine et un dérivé des fonctions amine et alcool : l'hydroxytyramine.

Les expériences ont été faites sur le duodénum de lapin placé dans un bain de Ringer à 33 °. C'est l'adrénaline lévogyre qui est la plus active et qui est prise comme produit de référence d'activité 1, le dérivé racémique a une activité de 1/2 et le dextogyre est considérablement moins actif (1/25).

1 - Substitutions sur l'azote :

L'action de la noradrénaline est assez proche de celle de l'adrénaline ; l'activité décroît avec l'isopropylnoradrénaline et l'éthylnoradrénaline.

Les substitutions sur l'azote : suppression du CH_3 (noradrénaline) remplacement par le groupe isopropyl (isopropylnoradrénaline) ou éthyl (éthylnoradrénaline) diminuent le pouvoir inhibiteur sur l'intestin.

2 - Modifications apportées à la fonction alcool secondaire

- Cas du remplacement par une fonction cétone : adrénalone. L'activité est considérablement réduite : d'une activité 1 pour l'adrénaline l, on passe à une activité de 1/400.

- Cas du remplacement du CHOH par CH_2 : épinine. Ici aussi il y a une perte d'activité, l'épinine ayant une activité mille fois plus faible que celle de l'adrénaline lévogyre.

3 - Modifications faites à la fois sur la fonction alcool (CHOH $\longrightarrow$ CH_2) et amine (perte de CH_3) dans le cas de l'hydroxytyramine.

Dans ce cas, on observe que la diminution de l'activité est moins forte que lors du seul passage à la fonction cétone pour l'adrénalone.

Résultats obtenus classés par activité décroissante à partir de l'adrénaline lévogyre = 1

Adrénaline l	1
Noradrénaline l	1/2
Isopropylnoradrénaline l	1/6
Ethylnoradrénaline	1/200
Hydroxytyramine	1/300
Adrénalone	1/400
Epinine	1/1000

Nous avons repris l'étude comparée des isomères en raison des différences considérables d'activité et nous avons obtenu les résultats suivants :

Adrénaline l	1	Isopropylnoradrénaline l	1/6
Adrénaline d	1/25	Isopropylnoradrénaline d	1/100
Adrénaline r	1/2	Isopropylnoradrénaline r	1/12

On voit qu'aussi bien pour l'adrénaline que pour l'isopropylnoradrénaline, c'est le dérivé lévogyre qui est le plus actif ; les deux racémiques ont une activité moitié moindre et les dextrogyres sont considérablement moins actifs.

DISCUSSION -

Si d'après la théorie d'AHLQUIST on admet que la noradrénaline agit sur les récepteurs α, l'adrénaline à la fois sur les récepteurs α et β et l'isopropylnoradrénaline sur les récepteurs β, l'action dépressive commune de ces amines sur l'intestin est difficile à expliquer.

En effet, l'adrénaline et l'isopropylnoradrénaline agiraient par action sur les récepteurs β, mais nous avons vu que l'adrénaline est moins active que l'isopropylnoradrénaline qui est pourtant le composé agissant le plus puissamment sur les β et on ne pourrait expliquer l'action de la noradrénaline qui, elle, agit à peu près exclusivement sur les α.

Il faudrait admettre alors la théorie de FURCHGOTT (1959) qui propose quatre sortes de récepteurs : les récepteurs α intervenant dans la contraction des muscles lisses, les récepteurs β intervenant dans la relaxation des muscles lisses (sauf l'intestin) et dans la stimulation cardiaque, les γ récepteurs pour la glycogénolyse, les δ récepteurs pour l'inhibition du muscle intestinal.

ACTION SUR LES BRONCHES

L adrénaline et l'isopropylnoradrénaline administrées par voie sous-cutanée assurent une protection contre le bronchospasme acétylcholinique (TIFFENEAU et BEAUVALLET, 1945). Injectée par voie veineuse, l'isopropylnoradrénaline se révèle plus active que l'adrénaline (HAZARD et Coll., 1964) par son action bronchodilatatrice antiacétylcholinique chez le cobaye. Ces constatations rejoignent celles faites par LUDUENA en 1957. Sur le poumon isolé l'action bronchodilatatrice antagonise aussi le bronchospasme provoqué par l'histamine (MARSH, 1948, HEBB et KONZETT, 1949). Pour LANDS et TAINTER, 1953, qui étudiaient toute une série de dérivés, c'est l'isopropylnoradrénaline qui présente la configuration optima comme antagoniste des bronchospasmes acétylcholiniques et histaminiques. On observe aussi une protection contre les contractions du poumon isolé produites par stimulation des fibres du vague (BIANCHI et Coll., 1962). Enfin, chez le chien, l'action bronchodilatatrice est plus forte que celle de l'adrénaline (KONZERR, 1940 ; AVIADO et Coll., 1958 ; CASTRO de la MATA et Coll., 1962).

TRAVAIL PERSONNEL -

Notre étude porte ici sur les actions bronchodilatatrices comparées chez le cobaye soumis à un bronchospasme expérimental acétylcholinique des trois isomères (dextrogyre, lévogyre et racémique) de l'adrénaline et de l'isopropylnoradrénaline (C. R. Soc. Biol., 1964, 158, 46-48).

Chez des cobayes de 300 à 500 g., anesthésiés à l'uréthane, un bronchospasme témoin est produit par des doses d'acétylcholine (voie veineuse) variant suivant les animaux de 25 à 100 γ par Kg.

Sur un même animal on cherche comparativement avec les divers produits à obtenir la même diminution du bronchospasme.

RESULTATS -

		Dose active en γ/Kg. (en base)
Isopropylnoradrénaline	l	0.026
	d	1,5 à 53
	r	0,07
Adrénaline	l	0,5
	d	10
	r	1

C'est donc bien l'isopropylnoradrénaline qui est plus active que l'adrénaline et pour les deux dérivés, c'est l'isomère lévogyre qui est le plus actif. Les deux dérivés dextrogyres étant les moins actifs mais, tandis que l'activité de la l isopropylnoradrénaline est nettement supérieure à celle de la l adrénaline, c'est le contraire qui s'observe avec les deux dextro-isomères.

Les racémiques agissent en proportion de la teneur de lévogyre.

DISCUSSION -

L'action de l'adrénaline et de l'isopropylnoradrénaline sur les bronches peut s'expliquer par la théorie d'AHLSQUIST. C'est le dérivé isopropyl qui est le plus actif, la bronchodilatation étant due à la mise en action des récepteurs β . L'adrénaline est moins active car elle n'agit que partiellement sur les β .

Il faut tenir compte aussi de l'espèce animale : d'après HARICHAUX et coll. (1965) les récepteurs β ne sont pas similaires ; il y a des différences dans une même espèce d'un organe à l'autre.

ACTION HYPERGLYCEMIANTE

TRAVAUX ANTERIEURS -

L'action hyperglycémiante de l'adrénaline connue depuis longtemps a été étudiée par de très nombreux auteurs ; celle de l'isopropylnoradrénaline l'a été plus récemment.

En 1960, COBBOLD et Coll. observent chez l'Homme que l'isopropylnoradrénaline administrée en injection continue, chez des sujets adultes, à la dose de 0,1 γ par Kg. et par minute pendant une durée de 30 minutes produit une élévation du glucose sanguin de 30 p. 100 après 20 minutes de perfusion. Cette augmentation persiste 30 minutes après la fin de la perfusion puis le retour à la normale se fait lentement.

Chez l'animal, on trouve de nombreux travaux mais suivant l'animal employé, la voie d'administration, l'état physiologique, les résultats sont très différents.

ELLIS (1956) note des différences considérables de pouvoir selon l'espèce animale.

CUTCHEON (1960) chez le chien anesthésié au pentobarbital observe une augmentation significative de la glycémie au cours de perfusions constantes d'isopropylnoradrénaline. Le même auteur, en 1962 et toujours chez le chien, note que l'augmentation du sucre sanguin consécutive à une perfusion d'isopropylnoradrénaline (1,5 γ par Kg. et par minute) pendant deux heures est inhibée par le dichloroisoprotérénol.

Chez le même animal, CAVALCA et GILARDI (1955), en administrant l'isopropylnoradrénaline et l'adrénaline dans la veine fémorale en injection

continue, avaient trouvé précédemment des courbes d'élévation et de durée parallèles, l'action hyperglycémiante de l'isopropylnoradrénaline étant la plus forte.

ASHMORE et Coll., (1962), toujours chez le chien, trouvent pour une dose de 1 γ par Kg. une augmentation du sucre sanguin, le maximum étant atteint 5 à 10 minutes après l'injection.

Chez le lapin, KONZETT (1940), puis CHESNEY et Coll. (1949) étudient l'action de l'isopropylnoradrénaline en injection sous-cutanée et trouvent une action hyperglycémiante beaucoup plus faible que celle de l'adrénaline.

Enfin, chez le rat, les injections étant faites par la voie intrapéritonéale, ELLIS (1951) trouve que le remplacement du CH_3 de l'adrénaline par le groupe isopropyl provoque la perte de l'activité hyperglycémiante.

Chez le rat encore et les injections étant faites par voie sous-cutanée, CLAASSEN et NOACH (1960) trouvent que c'est l'adrénaline qui a le plus fort pouvoir hyperglycémiant, puis la noradrénaline et enfin l'isopropylnoradrénaline.

HYNIE et Coll. (1961) observent eux aussi chez cet animal un effet hyperglycémiant négligeable de l'isopropylnoradrénaline, une hyperglycémie légère avec la noradrénaline tandis que l'hyperglycémie obtenue avec l'adrénaline est significative et persistante.

Les conditions expérimentales sont importantes à définir (FLEMING et KENNY, 1964). KENNY et FLEMING (1965) mettent en évidence le rôle de jeûne chez le rat. En opérant par voie sous-cutanée, chez le rat nourri on a, par ordre d'activité hyperglycémiante décroissante : adrénaline, noradrénaline, isopropylnoradrénaline, tandis que chez l'animal à jeûn on a : isopropylnoradrénaline, adrénaline, noradrénaline.

TRAVAIL PERSONNEL -

Nous avons repris l'étude de l'action hyperglycémiante de l'isopropylnoradrénaline en opérant sur des lapins mâles adultes, non anesthésiés et privés de nourriture 4 à 5 heures avant l'expérience.

C. VAILLE (1937) trouve comme chiffre moyen de la glycémie normale chez le lapin 0,95 p. 100. Cet auteur n'a pas noté l'influence due à la race et au sexe ni de variations saisonnières importantes.

Il nous a paru indispensable de ne pas employer d'anesthésique, l'uréthane habituellement employé produit une très forte hyperglycémie (souvent supérieure à 3 grammes), persistant plusieurs heures après l'injection.

Chaque lapin a été utilisé à plusieurs reprises, après un repos convenable pour permettre la comparaison dans les conditions les plus semblables possibles avec l'adrénaline.

Les prises de sang sont faites à la veine marginale de l'oreille.

La glycémie est déterminée par la microméthode au ferricyanure de potassium de HAGEDORN-JENSEN (1923).

1 - Action hyperglycémiante par administration sous-cutanée :

Pour étudier l'effet hyperglycémiant de l'isopropylnoradrénaline racémique nous avons utilisé le sulfate qui est le produit habituellement employé et celui qui avait servi aux différents auteurs cités.

L'administration a été faite par la voie sous-cutanée à la dose de 100 γ par Kg. et comparativement au chlorhydrate d'adrénaline lévogyre ; la dose de 100 γ pour chaque produit étant donnée en base et non en sel.

Résultats :

Des résultats portés dans le tableau I, il apparaît pour un lot de 6 lapins qu'avec l'isopropylnoradrénaline racémique le pourcentage d'augmenta-

tion est de 60 p. 100 ; il est beaucoup plus faible que pour l'adrénaline lévogyre pour laquelle il est de 161 p. 100. Le maximum de l'élévation de la glycémie est plus précoce pour l'isopropylnoradrénaline (1 h.40 min.) que pour l'adrénaline (2 h.35 min.). L'action de la première est aussi plus fugace que celle de la seconde.

Discussion :

Ces résultats rejoignent ceux de KONZETT (1940) et CHESNEY et Coll. (1949). Mais il est difficile de comparer l'action de deux produits tels que ceux-ci agissant par voie sous-cutanée car, la résorption d'un produit vasodilatateur comme l'isopropylnoradrénaline est très différente de celle d'un produit vasoconstricteur comme l'adrénaline. Cette différence de résorption peut modifier la rapidité, l'intensité et la durée de l'action hyperglycémiante. KONZETT (1940) étudiant l'éthylnoradrénaline et l'isopropylnoradrénaline avait signalé que l'action de l'éthylnoradrénaline était plus tardive que celle de l'isopropylnoradrénaline en raison des pouvoirs vasodilatateur de l'une et vasoconstricteur de l'autre.

GRAHAM (1952) en comparant les hyperglycémies dues à l'adrénaline et à la noradrénaline chez le lapin trouve des différences plus marquées par voie sous-cutanée que par voie intra-veineuse.

Nous avons donc pensé en utilisant la voie intra-veineuse éliminer, en partie du moins, la différence provenant de la résorption.

2 - Action hyperglycémiante par voie intra-veineuse :

Les conditions expérimentales restant les mêmes, le tableau II montre les résultats obtenus avec l'un et l'autre des produits injectés en une seule fois à la dose de 10 γ par Kg. (en base) par voie veineuse.

Lapins N°	Poids en Kg	Glycémie normale en g p.100	Isopropyl-noradréna-line en γ p. Kg S.C.	Glycémies après les temps en min. 15	30	60	90	120	150	180	240	Pourcentage d'augmentation	
16	2,400	0,75	100	0,79	0,86	1,08	1,02	1,02	1,02	1		44	
17	3	0,72	100	0,69	0,88	0,90	1,04	0,99	0 99			44	
18	2,800	0,70	100	0,90	0,84	0,90	1,15	1,32		1,24		88	
19	3,700	0,69	100	0,93	1,01	1,06	0,93	0,93	1,01	1,02		53	60
20	3	0,79	100	0,73	0,92	0,90	1,13	1,19	1,06	0,93		50	
21	2,700	0,77	100	0,75	0,81	0,81	0,97	0,97	1,1	1,08		44	
			Adrénaline en γ par Kg. S.C.										
16	2,400	0,92	100	0,95	1,1	1,5	2,09	2,43				164	
17	2,800	0,68	100	0,84	1,19	1,34	1,53	1,56	1,77	1,59		160	
18	2.800	0,70	100	0,68	1,17	1,19	1,75	1,66	2,15	2,1		207	
19	3,700	0,84	100	0,82	0,99	1,46	1,52	1,54	1,56	1,56		85	161
20	3	0,66	100		0,74	1,1	1,1	1,63	1,84	1,88	1,66	184	
21	2,700	0,67	100		0,68	0,95	0,99	1,76	1,63	1,82	1,64	171	

TABLEAU I

Comme précédemment, l'adrénaline est le chlorhydrate d'adrénaline lévogyre, l'isopropylnoradrénaline est utilisée sous forme du sulfate du racémique.

Les moyennes des pourcentages d'augmentation portant sur 12 lapins sont respectivement pour l'isopropylnoradrénaline et pour l'adrénaline de 35 p. 100 et de 43 p. 100, donc voisines (HAZARD et MOUILLE, 1963 - HAZARD et MOUILLE, 1965).

L'adrénaline se montre ici aussi la plus active mais on ne retrouve pas entre les deux produits le même écart que celui que l'on avait observé en faisant l'administration par voie sous-cutanée. Les pourcentages d'augmentation présentent une certaine dispersion ; ils varient de 28 p. 100 à 70 p. 100 pour l'adrénaline et de 25 à 52 p. 100 pour l'isopropylnoradrénaline.

Les chiffres de départ des glycémies présentent aussi des écarts assez grands, de 0,70 g. à 1,10 g. ; aussi avons-nous fait une analyse statistique de ces résultats.

Nous avons utilisé le test de STUDENT (1925) ; les formules pour le calcul sont les suivantes :

$$t = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{S_o \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

$$So = \frac{\sum (x_1 - m_1)^2 + \sum (x_2 - m_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

T = somme des résultats

m_1 = moyenne des résultats de la première série

m_2 = moyenne des résultats de la deuxième série

TABLEAU II

Lapins N°	Poids en Kg	Glycémie normale en g. p.100	Isopropylnoradrénaline en γ p. Kg. I.V.	Glycémies après les temps en minutes 5	10	20	30	60	Pourcentage d'augmentation maximale	Moyenne
1	2,600	1,08	10	1,29	1,28	1,41	1,38	1,24	30	
2	2,700	0,79	10	0,79	1,03	1,01	1,01	0,95	30	
4	2,600	0,70	10	0,75	0,88	0,99	0,86	0,82	41	
5	2,600	0,72	10	0,86	0,90	1,02	0,97	0,88	41	
6	3,300	1,04	10	1,19	1,22	1,32	1,22	1,15	26	
7	3,500	0,92	10	1,29	1,34	1,24	1,13	1,05	45	35
8	3,400	0,97	10	1,20	1,17	1,48	1,29	1,11	52	
9	3,500	0,99	10	1,29	1,27	1,36	1,24	1,1	37	
10	3	0,86	10	0,92	0,95	0,99	1,08	0,93	25	
11	2,400	0,92	10	1,15	1,17	1,25	1,17	1,06	35	
99	3,200	0,81	10	0,88	0,89	1,02	0,89		25	
34	3,300	0,93	10	0,97	1,27	1,15	1,06	0,92	36	
			Adrénaline en γ p.Kg							
1	2,800	0,81	10	0,79	0,88	1,19	1,02	0,79	47	
2	2,700	0,88	10	1,25	1,29	1,01	0,97	0,99	46	
4	2,600	1,01	10	1,13	1,27	1,32	1,20	1,10	30	
5	2,600	0,95	10	1,15	1,29	1,22	1,19	1,02	35	
6	3,300	1,06	10	1,50	1,49	1,59	1,55	1,15	50	
7	3,500	0,95	10	1,32	1,40	1,48	1,36	1,15	55	
8	3,400	1,04	10	1,22	1,31	1,77	1,66	1,68	70	43
9	3,500	1,10	10	1,41	1,57	1,50	1,52	1,20	42	
10	3	0,99	10	1,17	1,27	1,25	1,20	1,17	28	
11	2,500	1,08	10	1,36	1,36	1,53	1,41	1,08	41	
99	3,200	0,95	10	1,17	1,26	1,04	0,95	0,90	32	
34	3,300	0,90	10	1,27	1,31	1,27	1,23		45	

x_1 = valeurs individuelles de la première série

x_2 = valeurs individuelles de la deuxième série

n_1 = nombre de mesures pour la première série

n_2 = nombre de mesures pour la deuxième série.

$$\sum (x - m)^2 = \sum x^2 - n.m^2 = \sum x^2 - \frac{T^2}{n}$$

La valeur de t permet de connaître la probabilité d'existence d'une différence entre deux moyennes m_1 et m_2 par comparaison de cette valeur aux valeurs de t données en fonction du degré de liberté $n_1 + n_2 - 2$ par les tables de FISHER et YATES (1957). Ces tables indiquent la probabilité de l'identité.

Nous avons effectué deux comparaisons :

1 - Moyennes des glycémies de départ pour l'adrénaline et moyenne des glycémies maximales.

2 - Moyennes des glycémies de départ pour l'isopropylnoradrénaline et moyenne des glycémies maximales.

Dans le premier cas, nous obtenons t = 7,2 ce qui donne en nous reportant aux tables de FISHER :

$$P < 0,001$$

Les élévations de la glycémie dues à l'isopropylnoradrénaline sont aussi très nettement significatives.

Dans le deuxième cas, nous obtenons t = 5,2 ce qui nous donne aux tables de FISCHER

$$P < 0,001$$

Les élévations de la glycémie dues à l'isopropylnoradrénaline sont aussi très nettement significatives.

3 - Action hyperglycémiante des isomères optiques :

Nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier l'action hyperglycémiante comparative des divers isomères optiques.

Pour que les comparaisons entre adrénaline et isopropylnoradrénaline aient leur plein intérêt nous avons employé les deux dérivés lévogyres.

a - Action hyperglycémiante des deux dérivés lévogyres de l'adrénaline et de l'isopropylnoradrénaline :

Nous avons employé comme précédemment la voie veineuse. Les résultats obtenus sur un lot de 6 lapins sont reportés dans le tableau III.

Le pourcentage moyen d'augmentation de la glycémie est de 29 p.100 pour une dose de 10 γ d'adrénaline lévogyre base et de 25 p. 100 avec 10 γ p.Kg d'isopropylnoradrénaline lévogyre base.

TABLEAU III

N° des lapins	poids des lapins	glycémie normale en g/l.	produit dose en γ/Kg	5 m	10 m	20 m	30 m	60 m	pourcentage d'augmentation	moyenne
			Adrénaline l							
65	3,200	0,83	10	1,01	1,04	0,97	0,95	0,81	25	29
66	3	0,85	10	0,97	1,19	1,22	1,22	1,13	43	
67	2,400	1,13	10	1,27	1,32	1,31	1,27	1,24	16	
68	3,200	0,84	10	0,86	1,13	1,11	1,08	0,84	34	
71	2,300	0,79	10	0,84	0,95	0,92	0,93	0,93	20	
72	2,300	0,84	10	1,02	1,19	1,15	1,15	1,01	41	
			Isopropylnoradr. l							
65	3	0,90	10	0,95	1,04	1,08	1,04	1,02	20	25
66	3	0,95	10	0,97	1,16	1,10	1,06	1,06	22	
67	2,300	0,97	10	1,06	1,11	1,15	1,13	1,06	18	
68	3	1,01	10	1,26	1,30	1,26	1,28	1,09	28	
71	2,300	0,87	10	1,01	1,01	1,09	0,97	0,90	25	
72	2,200	0,85	10	1,11	1,10	1,16	1,04	1,04	36	

Ici aussi, c'est l'adrénaline lévogyre qui est la plus active, l'isopropylnoradrénaline lévogyre a une action hyperglycémiante très voisine mais qui paraît légèrement inférieure.

b - Action hyperglycémiante comparative des trois isomères de l'adrénaline :

Le tableau IV donne les résultats obtenus avec les différents isomères sur six lapins.

TABLEAU IV

Produit en γ p.Kg.	Numéros des lapins										Moyenne
	32	33	36	37	39	40	41	42	43	44	
	Pourcentage d'augmentation										
Ad l 10	41	26	30	16	30	32					29
Ad d 10	21	13			16	0			17	7	12
Ad r 10	31	19	13	9	13	6					15
Ad r 20	37	39	20	32	38	30					32
Ad d 20	35	26	15	21			32	16			24

La moyenne d'augmentation est de 29 p. 100 avec le dérivé lévogyre à la dose de 10 γ p. Kg., de 12 p. 100 avec le dérivé dextrogyre à la même dose et de 15 p. 100 avec le dérivé racémique.

Une dose double (20 γ p. Kg.) du dérivé racémique donne un pourcentage d'augmentation de 32 p. 100, donc le dérivé racémique paraît deux fois moins actif que le lévogyre.

La dose de 20 γ p. Kg. d'adrénaline dextrogyre donne une augmentation de 24 p. 100, donc l'activité reste inférieure à celle obtenue avec 10 γ p. Kg. d'adrénaline lévogyre (29 p. 100).

Un autre de lapins ne figurant pas sur le tableau nous a permis de voir qu'il faut une dose de 30 à 40 γ p. Kg. pour obtenir la même activité avec le dérivé dextrogyre.

e - Action hyperglycémiante comparative des trois isomères de l'isopropylnoradrénaline :

Sur un lot de 6 lapins, l'isopropylnoradrénaline lévogyre à la dose de 10 γ p. Kg. produit une augmentation moyenne de 27 p. 100, le dérivé racémique de 21 p. 100 et le dextrogyre de 10 p. 100.

Il est difficile de différencier les deux isomères lévogyre et racémique comme nous l'avions déjà vu précédemment. Une deuxième dose de 5 γ p. Kg. fait apparaître une différence sensible (17 p. 100 pour l et 11 p. 100 pour le r) mais qui ne paraît pas, comme dans le cas de l'adrénaline, être du simple au double.

Le dérivé dextrogyre, à la dose de 20 γ p. Kg. donne une augmentation de 12 p. 100. Il ne paraît pas y avoir une proportionnalité rigoureuse entre les doses et l'action hyperglycémiante puisqu'avec 10 γ p. Kg., nous avions 10 p. 100. Les doses de 30 à 40 p. Kg. ne se sont guère montrées plus actives (tableau V).

TABLEAU V

Produit en ‰ p. Kg.	Numéros des lapins						Moyenne
	59	60	61	62	63	64	
	Pourcentage d'augmentation						
isopropyl l 10	23	24	50	18	17	29	27
isopropyl d 10	4	11	0	27	0	21	10
isopropyl r 10	16	20	30	17	24	20	21
isopropyl d 20	17	15	4	5	20	13	12
isopropyl l 5	22	19	23	15	7	19	17
isopropyl r 5	8	23	11	11	11	2	11

Le dextroisomère de l'isopropylnoradrénaline se révèle moins actif que celui de l'adrénaline. Cette remarque est à rapprocher de ce qu'ont observé LUDUENA et Coll. (1957), HAZARD et Coll. (1964) qui notent que, dans le cas de l'activité bronchodilatatrice, le dextroisomère de l'isopropylnoradrénaline a une action beaucoup plus faible que l'adrénaline dextrogyre, tandis que les autres dérivés de l'isopropylnoradrénaline étaient plus actifs que ceux de l'adrénaline.

Nous avions fait aussi une observation semblable sur la pression artérielle.

CONCLUSION -

L'action propre hyperglycémiante de l'isopropylnoradrénaline injectée par voie veineuse chez le lapin non anesthésié paraît à peu près égale à celle de l'adrénaline tandis que par voie sous-cutanée elle est très inférieure.

Deux remarques s'imposent :

a - Peu de différences apparaissent entre le dérivé lévogyre et le dérivé racémique de l'isopropylnoradrénaline ; on ne retrouve pas une activité double pour le lévoisomère comme dans le cas de l'adrénaline.

b - Le dérivé dextrogyre paraît beaucoup moins actif.

4 - Relations entre les fonctions amine et alcool de l'adrénaline et son action hyperglycémiante :

Nous avons aussi étudié et publié (J. de Physiol., 1965, 57, 399-406), les relations entre les fonctions amine et alcool de l'adrénaline et son action hyperglycémiante. Nous avons comparé chez le lapin les actions de la noradrénaline, de l'éthylnoradrénaline et de l'isopropylnoradrénaline, de l'adrénalone, de l'hydroxytyramine et de l'épinine.

Nous rappelons les résultats obtenus en étudiant 3 dérivés de la fonction amine et 3 dérivés de la fonction alcool.

1 - Pour les produits de substitution sur la fonction amine on observe que la perte du groupe méthyl dans la noradrénaline entraîne une forte diminution du pouvoir hyperglycémiant. Il est paradoxal de voir que la substitution par un groupe isopropyl (isopropylnoradrénaline) ne modifie que peu le pouvoir hyperglycémiant alors que la substitution par un group éthyl (éthyl-noradrénaline) intermédiaire entre $-CH_3$ et $-C_3H_7$ s'accompagne d'une perte de pouvoir hyperglycémiant plus forte aussi que la suppression du groupe méthyl dans la noradrénaline.

2 - Pour les produits de substitution sur la fonction alcool, le passage à la fonction cétone (adrénalone), le remplacement du CHOH par CH_2 (épinine) montrent le rôle important de la fonction alcool ; l'adrénalone est 10 à 20

fois moins hyperglycémiante que l'adrénaline lévogyre, l'épinine plus de 200 fois moins.

Conclusions : Il est frappant de constater que, sauf pour l'isopropylnoradrénaline, toutes les modifications apportées à la fonction amine et à la fonction alcool diminuent notablement l'activité hyperglycémiante de la molécule.

DISCUSSION PAR LA THEORIE DES RECEPTEURS -

Plusieurs auteurs (CLAASSEN, 1960, VAN ROY et SCHULHOF, 1961, CUTCHEON, 1962) ont tenté d'apporté des arguments en faveur d'une action hyperglycémiante des amines sympathomimétiques dues à l'une ou l'autre sorte de récepteurs α et β .

Ils ont dans ce but employé du D.C.I. bloquant les récepteurs β et différents agents bloquant les récepteurs α . Les résultats sont malheureusement souvent contradictoires et d'interprétation difficile. Bien que le D.C.I. supprime souvent l'hyperglycémie adrénalinique, l'hypothèse que l'hyperglycémie est due aux récepteurs β se heurte au fait que l'adrénaline qui est la plus hyperglycémiante des amines n'est pas la drogue qui a la plus forte action sur les récepteurs β ; il ne serait pas davantage possible d'expliquer l'action hyperglycémiante de la noradrénaline qui, elle, agit uniquement sur les récepteurs α .

Pour VAN der POL (1956), chez le rat, l'action hyperglycémiante est probablement due à une action mixte des amines sur les deux types fondamentaux de récepteurs ; il pensait que la noradrénaline et l'isopropylnoradrénaline agissaient sur leur récepteur spécifique tandis que l'adrénaline atteignait les deux sortes de récepteurs ; il avait montré qu'il y avait une potentialisation

des effets hyperglycémiants de la noradrénaline et de l'isopropylnoradrénaline s'il faisait agir un mélange de ces deux amines.

Une modification de la théorie d'AHLQUIST par FURCHGOTT (1959) comporte quatre sortes de récepteurs. L'action hyperglycémiante serait sous la dépendance d'un récepteur spécifique.

ETUDE DU MECANISME DE L'ACTION HYPERGLYCEMIANTE

1 - ACTION DE LA SPARTEINE -

HAZARD et LARDE (1933), HAZARD et VAILLE (1935 et 1937) ont montré que les hyperglycémies adrénaliniques provoquées avant et après spartéine étaient sensiblement égales en intensité et en durée.

A priori, d'après l'action de la spartéine (inhibitrice du système nerveux central, paralysante des ganglions sympathiques et parasympathiques mais laissant les terminaisons sensibles à leurs excitants) il est permis de supposer que les hyperglycémiants verront leurs effets d'autant plus réduits par cette drogue suivant que leur action intéressera plus les centres ou les ganglions.

L'action sera maintenue si elle est post-ganglionnaire, périphérique ou extra-nerveuse.

Travail personnel -

Chez 8 lapins, le pourcentage d'augmentation de la glycémie par l'isopropylnoradrénaline agissant 30 minutes après l'administration sous-cutanée de 0,02 g. par Kg. de sulfate de spartéine est de 34 p. 100 alors qu'il était de 35 p. 100 avec l'isopropylnoradrénaline seule.

En examinant le tableau VI où sont rapportés ces résultats et ceux obtenus avec l'adrénaline, on voit que l'on obtient pour cette dernière une augmentation de 36 p. 10..

Conclusion -

L'effet hyperglycémiant de l'isopropylnoradrénaline, pas plus que

TABLEAU VI

Lapins		Glycémie normale en g. p.l	Spartéine en g. p. Kg. S.C.	Glycémies après les temps en minutes								Pourcentage d'augmentation	Moyenne
N°	poids en Kg.			15	30	isopropyl en γ p.Kg I.V.	35	40	50	60	90		
6	3,500	0,88	0,02	0,97	0,87	10	1,11	1,20	1,15	1,06	1,01	37	
7	3,600	1,10	0,02	1,15	1,04	10	1,17	1,24	1,19	1,06	1,02	19	
10	3	0,81	0,02	0,90	0,90	10	0,92	0,97	1,06	1,16	0,97	28	
11	2,400	0,99	0,02	1,04	0,86	10	0,95	1,08	1,14	0,97	0,95	32	34
34	3,300	0,72	0,02	0,72	0,70	10	0,66	0,70	0,79	1,08	0,93	54	
99	3,200	0,83	0,02	0,86	0,74	10	0,86	1,01	0,93	0,95	0,95	36	
14	3	0,91	0,02	0,71	0,73	10	0,84	0,94	1,07	0,86	0,88	46	
15	3,100	0,86	0,02	0,84	0,90	10	0,88	0,95	0,99	1,12	0,97	24	
						adrénaline en γ p. Kg. I.V.							
6	3,500	0,79	0,02	0,95	0,88	10	0,92	1,10	1,09	0,93	0,79	25	
7	3,600	0,92	0,02	0,86	0,90	10	0,95	1,23	1,11	0,95	0,88	36	
10	3	0,75	0,02	0,84	0,72	10	0,79	0,77	0,83	0,91	0,77	26	
11	2,400	0,95	0,02	0,92	0,84	10	0,99	0,99	1,06	1,12	0,86	33	36
14	3	0,84	0,02	0,81	0,74	10	0,97	1,08	1,19	0,94	0,82	60	
15	3,100	0,97	0,02	0,99	0,99	10	1,01	1,11	1,21	1,15	0,88	22	
99	3,200	0,75	0,02	0,77	0,83	10	1,02	1,08	1,15	0,97	0,90	38	
34	3	0,88	0,02	0,88	0,90	10	1,08	1,25	1,36	1,24	1,06	51	

celui de l'adrénaline ne subit de modifications notables sous l'influence de la spartéine. La spartéine utilisée en tant que réactif pharmacologique ne permet aucune différenciation entre les mécanismes de l'action hyperglycémiante des deux amines.

2 - ACTION GLYCOGENOLYTIQUE SUR LE FOIE ISOLE PERFUSE DE LAPIN -

Généralités et travaux antérieurs :

- L'action hyperglycémiante de l'isopropylnoradrénaline relève, d'après les travaux de nombreux auteurs, d'une glycogénolyse musculaire. ELLIS et Coll. (1955), ELLIS (1956) trouvent que sur le diaphragme de rat l'isopropylnoradrénaline est 10 fois plus glycogénolytique que l'adrénaline ; la noradrénaline est beaucoup moins active.

KENNEDY et ELLIS (1963), BELFORD et FEINLIEB (1964) retrouvent cette action glycogénolysante dans les muscles cardiaques et squelettiques du rat.

CLAASSEN et NOACH (1960), HORNBROOK et BRODY (1963) ne trouvent chez cet animal après injection sous-cutanée aucune diminution du glycogène musculaire avec la noradrénaline, trouvent une diminution avec l'adrénaline et l'isopropylnoradrénaline est environ 10 fois plus active que l'adrénaline.

Chez le lapin, LUNDHOLM et SVEDMYR (1964) montrent que l'isopropylnoradrénaline est plus stimulante que l'adrénaline pour la production d'acide lactique dans les muscles.

- L'adrénaline produit à la fois une glycogénolyse hépatique et une glycogénolyse musculaire.

De très nombreux auteurs ont établi l'action glycogénolytique sur le foie : BEARN et Coll. chez l'homme ; BAREILLER sur le foie isolé de chien ; AMBRUS et Coll. sur les foies isolés de chiens, chats et lapins ; STAHL (1961)

ROSENBERG (1963) sur le foie isolé de lapin ; SOKAL et Coll. (1958), NORTHROP (1963, 1964), LEVINE (1965) sur le foie isolé de rat ; FOGLIA sur le foie de crapaud ; VAN ROY et SCHULHOF (1961) sur les coupes de foies de rats ; ROSENBERG et DISTEFANO sur des coupes de foies de lapins. KEPINOV (1949) sur des foies de rat et de cobaye, n'avait pas retrouvé l'action glycogénolytique de l'adrénaline.

Il y a simultanément une glycogénolyse musculaire (CORI, 1929, 1931 ; ELLIS, 1956, 1959 ; SUTHERLAND, 1950, 1951).

Pour CAVALCA et Coll. (1955), ce serait même le glycogène des tissus extra-hépatiques qui contribuerait le plus a l'élévation du glucose sanguin.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de voir si l'on ne pourrait pas mettre en évidence pour l'isopropylnoradrénaline une glycogénolyse hépatique qui contribuerait à côté de la glycogénolyse musculaire à produire l'hyperglycémie observée chez le lapin.

VRIJ (1956), KENNEDY et ELLIS, LEVINE (1965), VAN ROY et SCHULHOF (1961) n'avaient trouvé aucune glycogénolyse sur le foie de rat mais, chez cet animal, l'isopropylnoradrénaline est sans action sur la glycémie.

Nous avons pensé, en utilisant la perfusion de foie isolé, étudier la transformation du glycogène préexistant en glucose c'est-à-dire la glycogénolyse (mise en évidence par CLAUDE BERNARD) de façon plus stricte qu'en mettant en contact une pulpe hépatique ou même des coupes de foie avec des facteurs glycogénolysants. En détruisant la structure cellulaire pour obtenir une pulpe hépatique on pourrait craindre de libérer des complexes diastasiques inactifs dans la cellule intacte.

De plus, sans prétendre réaliser des conditions de survie très parfaites, l'organe isolé a l'avantage d'éliminer toute influence étrangère.

Le foie reçoit le sang par deux voies : la veine porte et l'artère hépatique. L'apport de l'artère hépatique est, selon les auteurs, de 10 à 40 p. 100 du débit hépatique (LACROIX et Coll. 1965). La veine porte se comporte comme une artère mais la pression est faible ; elle est constituée par les veines venant du gros intestin, de l'intestin grêle, de la rate et autres viscères abdominaux. Elle pénètre dans le foie par la face inférieure comme l'artère hépatique qui, elle, naît de l'aorte. L'artère hépatique dont la pression est égale à la pression artérielle générale fournit l'oxygène nécessaire. Les veines centro-lobulaires se réunissent pour constituer les veines sus-hépatiques qui vont déboucher dans la veine cave inférieure.

Nous avons employé chez le lapin la même technique que celle utilisée par L. DERMER en 1935 et G. BAREILLER-FOUCHE en 1939 qui perfusent des foies isolés de chien.

D.E. GREGG (1933), ANDREWS (1953) utilisent le foie isolé de chien, puis ANDREWS (1956) applique cette technique au foie de singe, de chat et de lapin.

La perfusion de foie isolé de lapin a été employée en 1961 par STAHL et Coll. qui notent que le foie isolé est capable d'une régulation autonome de la glycémie.

BRAUER et Coll. (1951), MILLER (1951), SOKAL et Coll. (1958 et 1964), NORTHROP et PARKS (1964), LEVINE (1964-1965), CRAIG (1965) emploient cette technique chez le rat.

Travail personnel -

Mode opératoire - Une quantité de 200 ml. de sang est obtenue par la saignée de deux lapins donneurs. Les lapins sont anesthésiés au chloralose (0,10 g. p. Kg.) plus 10 mg. p. Kg. de nembutal par voie veineuse. Nous avons évité l'anesthésie complète avec le nembutal seul car HRUBETZ et BLACKBERG (1958) avaient noté que le nembutal n'entraînait pas de changement du taux du sucre sanguin mais produisait une diminution du pouvoir glycogénolytique du foie. CAMPBELL et MORGAN avaient trouvé, en 1933, une diminution de la glycogénolyse adrénalinique.

Les animaux ne sont soumis à aucun jeûne préalable, la glycogénolyse étant fonction de la charge en glycogène du foie (FIESSINGER et Coll., 1934, CORI, 1941).

A l'aide d'une canule introduite dans l'artère carotide, le sang est recueilli directement dans un flacon contenant des billes de verre. Après 5 à 10 minutes d'agitation, le sang est filtré ; il est maintenu à 38 - 39° et, de plus, soigneusement oxygéné.

Chez le lapin donneur de foie, après anesthésie, on dissèque la veine porte. Le tronc porte reçoit une ou deux veines pancréatico-duodénales à mi-hauteur du pédicule hépatique ; on les lie, et sectionne.

On passe un fil sous la veine cave inférieure et on fait une ligature au-dessus de l'abouchement de la veine rénale.

Après séparation du foie de l'animal, une canule de verre héparinée est introduite dans la veine porte, l'artère hépatique et le cholédoque étant liés. La circulation par veine porte et artère hépatique ne présente aucun avantage dans le cas où le sang de la veine porte est oxygéné.

Tous les auteurs utilisant la technique du foie isolé signalent que la perfusion doit être installée rapidement pour éviter tout phénomène d'asphyxie et un refroidissement notable.

Le sang perfusant est oxygéné abondamment. Contenu dans un réservoir il traverse un serpentin de verre plongeant dans un bain marie à 38° et arrive à la canule portale. Il traverse le foie qui est placé sur une plaque perforée dans un entonnoir plongeant lui-même dans le bain-marie. Le sang sortant du foie s'écoule par la partie inférieure de l'entonnoir dans un récipient et il est ramené grâce à une pompe de Jouvelet au réservoir de perfusion.

Une pression de 15 à 20 cm. d'eau est maintenue ; c'est cette pression qui est adoptée par tous les auteurs. Mc MICHAEL a mesuré la pression dans le système porte et a trouvé qu'elle était de 80 à 100 mm. d'eau et subissait des fluctuations avec les mouvements respiratoires.

Les produits essayés sont ajoutés dans le réservoir de sang et les prises de sang sont faites dans le sang perfusant.

Le rôle du débit est très important ; nos observations rejoignent celles de H. BERNARD et Coll. (1938, 1939). En réduisant le débit de 150 ml. à 30 ml. ces auteurs observent une montée de la glycémie. Nous avons pu observer dans le cas de mauvais débits de très fortes élévations de la glycémie comme le montre l'exemple suivant :

Lapin ♂ 2 Kg. - Foie = 80 g.

Temps	Glycémies	Débits ml/min.
30 min.	0,92	15
1 h.	1,29	17
1 h.15	1,64	12
1 h.30	2,21	22
1 h.45	2,26	17
2 h.	2,66	20
2 h.15	2,51	45
2 h.30	3,10	50
2 h.45	3,27	55
3 h.	3,21	60
3 h.30	3,08	70

On voit qu'à partir de 2 h.15 - 2 h.30 de perfusion lorsqu'on a atteint un débit convenable il s'établit un plateau.

Au début de l'expérience on a parfois un débit faible qui en général augmente rapidement et se stabilise sans qu'il soit nécessaire d'augmenter la pression de perfusion.

G. BAREILLER observe suivant la grosseur du foie du chien un débit moyen de 150 à 300 ml./min. MILLER (1951) obtient un débit de 1 à 3 ml./g. de foie. Ici, chez le lapin, nous avons eu un débit moyen de 50 à 60 ml./min. LACROIX et LEUSEN (1965) évaluent le débit hépatique à 1000 à 1800 ml./min. chez l'homme et 20 à 50 ml./Kg./min. chez le chien.

Dans les conditions expérimentales ici employées un certain temps de latence est nécessaire pour obtenir un équilibre de la glycémie.

Nous avons observé une montée pendant la première heure de la perfusion (d'origine asphyxique), puis il s'établit un plateau avec une tendance à une diminution du taux du glucose dans les heures suivantes dans le cas des perfusions témoins. Cette diminution s'explique par une glycogénolyse se produisant à 38° dans un sang très oxygéné.

Exemples de perfusions témoins

Dates :	27-10-64	1-12-64	8-2-65
Lapins :	2,100 Kg ♀	2,200 Kg. ♂	2,500 Kg. ♂
Foie :	110 g.	80 g.	80 g.
30 min.	2,94 g.	1,12 g.	1,66 g.
1 h.	3,21 g.	1,36 g.	cassé
1 h.15		1,36 g.	1,59 g.
1 h.30	2,90 g.	1,26 g.	1,41 g.
1 h.45		1,18 g.	1,38 g.
2 h.	2,62 g.	1,08 g.	1,31 g.

2 h.15		0,86 g.	1,29 g.
2 h.30	2,45 g.	0,86 g.	1,17 g.
2 h.45		0,88 g.	1,11 g.
3 h.	2,12 g.		1,06 g.
3 h.30	2,06 g.		1,08 g.

Dans nos expériences, 3 prélèvements du sang perfusant sont faits à 1 h., 1 h.15, 1 h.30 après le début de la perfusion. A ce moment, le produit étudié est ajouté au sang perfusant et toutes les 15 minutes un prélèvement est fait jusqu'à 3 heures ; un dernier est ensuite fait à 3 h.30.

C'est l'adrénaline lévogyre qui nous sert de produit de référence et nous avons étudié la noradrénaline lévogyre, les isopropylnoradrénalines lévogyre et racémique.

1 - Adrénaline lévogyre :

Les résultats sont portés sur le tableau VII.

Nous voyons que des doses de 0,100 mg., 0,200 mg. d'adrénaline, ajoutées aux 200 ml. de sang perfusant et qui n'ont pas d'effet, ou en effet faible et transitoire sur le débit, ont un pouvoir glycogénolysant.

Pour une dose de 0,100 mg., la glycémie passe de 1,64 g. à 3,04 g. une heure après l'addition d'adrénaline. Pour une dose de 0,200 mg. on passe de 1,86 g. à 3,02 g. en 1 h.15. La dose de 0,500 mg. a déjà une petite action sur le débit mais qui ne doit pas être suffisante pour produire des modifications asphyxiques. Dans ce cas la glycémie s'élève de 1,37 g. à 2,04 g. en 1 h.30.

La dose de 1 mg. d'adrénaline, dans un premier cas, n'a qu'une action transitoire sur le débit et la glycogénolyse se manifeste puisque la glycémie s'élève de 2,70 g. à 3,73 g. en 1 h.15. Dans un deuxième cas, elle s'élève

TABLEAU VII

Temps	1 h.	1h15	1h30	Adréna-line dose en mg.	1h45	2h.	2h15	2h30	2h45	3h.	3h30	Poids du foie en g.
glycémies	1,76	1,62	1,64	0,100	2,25	2,72	2,76	3,04	2,90	2,96	2,72	70
débits en ml par mn.	60	60	60		45	60	65	65	65	65	65	
glycémies	1,98	1,92	1,86	0,200	2,34	2,54	2,68	2,94	3,02	2,86	2,82	80
débits en ml par mn.	70	70	70		65	70	70	70	70	70	70	
glycémies	1,32	1,36	1,37	0,500	1,68	1,81	1,77	1,93	1,95	2,04	1,54	85
débits en ml par mn.	35	45	45		25	35	30	30	30	30	30	
glycémies	2,53	2,64	2,70	1	2,90	3,33	3,41	3,50	3,73	3,64		90
débits en ml par mn.	60	60	60		40	60	60	60	60	60		
glycémies	3,02	3,12	3,04	1	3,19	3,03	3,45	3,57	3,41	3,51	3,22	90
débits en ml par mn.	50	50	50		24	22	23	25	40	40	42	

de 3,04 g. à 3,57 g. mais il y a dans cet exemple un trouble assez important du débit qui pendant une période d'une heure est réduit de moitié.

Conclusion - Les doses inférieures à 0,100 mg., en particulier 0,05 mg. d'adrénaline se sont révélées inactives ; mais, à partir de 0,100 mg l'action glycogénolysante est nette ; en utilisant les doses comprises entre 0,100 mg. et 1 mg., on peut observer la glycogénolyse hépatique sans perturbation forte du débit. A partir de 1 mg., la réduction du débit peut être une cause d'erreur.

2 - Noradrénaline lévogyre :

Les résultats sont reportés sur le tableau VIII.

TABLEAU VIII

Temps	1 h.	1h15	1h30	Noradrénaline dose en mg.	1h45	2h.	2h15	2h30	2h45	3h.	3h30	Poids du foie en g.
lycémies	1,32	1,32	1,24	0,500	0,96	1,32	1,16	1,30	1,30	1,12	0,98	90
ébits en l par mn.	45	45	45		25	30	40	40	40	40	40	
lycémies	2,13	2,13	2,02	1	1,77	1,59	1,41	1,06	1,06	1,24	1,06	80
ébits en l par mn.	20	20	20		20	18	16	18	18	18	18	
lycémies	1,48	1,54	1,58	2	1,50	1,74	2,12	2,16	2,04	2,04	2,02	80
ébits en l par mn.	55	65	65		37	35	37	37	37	37	37	

Dans le cas de la noradrénaline lévogyre, nous voyons que 0,500 mg. ajoutés aux 200 ml. de sang perfusant n'agissent que transitoirement puis faiblement sur le débit mais, aucune glycogénolyse ne se manifeste. Nous avons vérifié l'action des doses plus faibles, de l'ordre de celles agissant dans le cas de l'adrénaline et aucune action n'a été mise en évidence.

Pour une dose de 1 mg., il n'a que peu d'action sur le débit qui, dans le cas étudié, était faible mais y présentait une bonne stabilité et ne paraissait pas intervenir sur le taux du glucose. Là non plus, nous n'avons pas observé de glycogénolyse.

Avec 2 mg. de noradrénaline, on note une glycogénolyse : la glycémie passe de 1,58 g. à 2,16 g. en une heure mais cette augmentation est associée à un trouble important du débit qui passe de 65 ml./min. à 37 ml./min., une restriction est donc à faire quant à l'origine de la glycogénolyse.

SOKAL et Coll. (1958) avaient aussi trouvé chez le rat que les doses glycogénolysantes de noradrénaline étaient celles qui agissaient sur le débit.

La dose de 5 mg. a été essayée mais les résultats n'ont pas été retenus car l'action sur le débit est considérable.

Conclusion - La noradrénaline ne provoque pas de glycogénolyse hépatique aux doses qui n'agissent pas sur le débit, c'est-à-dire jusqu'à la dose de 1 mg. L'adrénaline agissant comparativement était active à la dose de 0,100 mg.

Les doses actives de noradrénaline sont celles qui agissent sur le débit donc une cause d'erreur est possible.

3 - Isopropylnoradrénaline racémique :

Les doses inférieures à 0,500 mg. ont été essayées et se sont révélées inactives. Comme elles sont éloignées de la dose active, nous ne les avons

pas reportées sur le tableau IX.

Nous voyons que les doses de 0,500 mg. et 1 mg. ajoutées aux 200 ml. de sang perfusant ne provoquent aucune élévation de la glycémie et qu'elles n'ont aucun effet sur le débit.

La dose de 2 mg., qui n'a pas grand effet sur le débit, se révèle active puisque la glycémie passe de 0,82 g. à 1,32 g. en 15 min. et là nous observons un retour à la normale en 2 heures.

La dose de 2 mg. provoque une glycogénolyse, le glucose passe de 1,58 g. par litre à 2,24 g. en 45 min. et, là aussi, nous observons un retour de la glycogénolyse à la normale.

TABLEAU IX

Temps	1 h	1h15	1h30	Isopropylnoradrénaline ↿ dose en mg.	1h45	2h.	2h15	2h30	2h45	3h.	3h30	Poids du foie en g.
glycémies	2,22	1,94	1,94	0,500	1,86		1,94	1,76	1,76	1,76	1,58	75
débits en ml par mn.	35	35	35		40	45	45	45	45	45	45	
glycémies	1,31	1,31	1,27	1	1,34	1,31	1,20	1,06	1,06	0,99	0,90	90
débits en ml par mn.	35	38	38		38	38	38	38	38	38	38	
glycémies	0,96	0,94	0,82	2	1,32	1,04	1,14	1,14	0,90	0,90	0,82	80
débits en ml par mn.	35	46	46		40	35	40	38	42	42	44	
glycémies	1,64	1,58	1,58	5	2,04	2,16	2,24	1,94	1,76	1,40	1,40	70
débits en ml par mn.	60	70	70		70	70	70	70	70	70	70	

Conclusion - Sur le foie isolé de lapin, nous avons pu mettre en évidence une glycogénolyse sous l'influence de l'isopropylnoradrénaline racémique.

Elle se manifeste dans les conditions expérimentales à partir de 2 mg., c'est-à-dire pour des doses environ 20 fois plus fortes que pour l'adrénaline.

Cette glycogénolyse paraît se manifester de façon plus précoce qu'avec l'adrénaline (15 à 45 min.) et elle est moins durable.

4 - Isopropylnoradrénaline lévogyre :

Comme dans le cas de l'action hyperglycémiante, nous avons pensé que, pour que la comparaison entre adrénaline et isopropylnoradrénaline soit parfaitement valable, il fallait qu'elle soit faite entre les deux isomères lévogyres. C'est ici aussi la bitartrate d'isopropylnoradrénaline qui a été utilisé : les doses sont rapportées en isopropylnoradrénaline base.

Le tableau X groupe les résultats obtenus.

Les doses de 0,050 mg. et de 0,100 mg. qui ne figurent pas dans le tableau ont été essayées mais ces doses sont absolument inactives.

Nous n'avons que pour la dose de 0,200 mg. aucune modification sensible n'est observée ni pour le taux de glucose ni pour le débit. La très légère augmentation de la glycémie n'est pas significative, pas plus que la variation du débit qui passe de 60 à 55 ml./min.

Pour la dose de 0,500 mg., dans le premier cas elle est inactive. Dans le cas suivant, sans modification de débit, la glycémie passe de 1,73 g. à 2,34 g. en 30 min., il y a donc une glycéogénolyse dans un cas sur deux.

Avec la dose de 1 mg., nous observons une glycogénolyse puisque dans le premier cas la glycémie s'élève de 1,19 g. à 2,17 g. en 45 min. après l'action de l'isopropylnoradrénaline ; dans le deuxième cas la glycémie s'élève à 1,90 g.

TABLEAU X

Temps	1 h.	1h15	1h30	Isopropylnoradrénaline 1 dose en mg.	1h45	2h.	2h15	2h30	2h45	3h.	3h30	Poids du foie en g.
glycémies	1,40	1,72	1,56	0,200	1,78	1,74	1,66	1,54	1,58	1,60	1,74	80
débits en ml par mn.	60	60	60		60	55	55	55	55	55	55	
glycémies	1,29	1,19	1,06	0,500	1,11	1,10	0,93	0,92	0,85	0,72	0,70	100
débits en ml par mn.	60	70	70		70	70	70	70	70	70	70	
glycémies	1,86	1,80	1,73	0,500	2,11	2,34	2,19	2	1,97	1,84	1,81	80
débits en ml par mn.	45	50	45		50	50	50	50	50	50	50	
glycémies	1,27		1,19	1	1,73	1,99	2,17	2,13	2,04	1,99	1,86	70
débits en ml par mn.	73	73	73		73	73	73	73	73	73	73	
glycémies	1,98	2,02	1,90	1	1,98	2,16	2,30	2,92	2,48	2,68	1,76	70
débits en ml par mn.	45	50	50		40	50	50	55	55	55	50	
glycémies	0,93	0,84	0,77	2	1,02	1,31	1,64	2,59	2,70	2,66	2,55	80
débits en ml par mn.	65	70	70		45	55	55	55	55	55	55	

à 2,92 g. en une heure. Dans les deux cas, aucune modification sensible du débit n'a été observée.

La dose de 2 mg. produit une forte glycogénolyse : le taux du glucose passe de 0,77 g. à 2,70 g. en 1 h. 15.

Conclusion - L'isopropylnoradrénaline lévogyre manifeste une action glycogénolytique sur le foie de lapin et ceci pour des doses 5 à 10 fois supérieures à celles de l'adrénaline ; celle-ci étant active à 0,100 mg. et l'isopropylnoradrénaline lévogyre à 0,500 mg. à 1 mg. On observe, comme pour le racémique, une tendance au retour à la normale.

L'isopropylnoradrénaline lévogyre se révèle plus active que le produit racémique qui agissait à la dose de 2 mg.

DISCUSSION -

En essayant d'interpréter l'action glycogénolytique sur le foie isolé de lapin par la théorie des récepteurs d'AHLQUIST et puisque l'on admet que la glycogénolyse hépatique dépend des récepteurs α il faudrait admettre que, chez le lapin, l'isopropylnoradrénaline agit sur les récepteurs hépatiques α .

Si l'on veut conserver la théorie dans laquelle l'isopropylnoradrénaline agit seulement (ou du moins presqu'exclusivement) sur les β récepteurs, il faut admettre une modification proposée par FURCHGOTT (1959). Dans cette nouvelle théorie comportant 4 sortes de récepteurs, la glycogénolyse serait due à une action sur des récepteurs spécifiques, les δ récepteurs, aussi bien dans le cas du foie que dans celui du muscle.

CONCLUSION GENERALE SUR L'ACTION GLYCOGENOLYTIQUE HEPATIQUE -

Nous avons pu, en utilisant la technique du foie isolé perfusé de lapin, mettre en évidence l'action glycogénolytique de l'adrénaline lévogyre à des doses qui n'influent pas sur le débit.

Pour la noradrénaline lévogyre, cette action n'a pu être mise en évidence que pour des doses qui provoquent déjà une réduction importante du débit ; donc, on ne peut être sûr que la glycogénolyse n'est pas aussi, pour une part, d'ordre asphyxique. De toute façon, les doses de noradrénaline lévogyre actives sont bien supérieures à celles qui sont nécessaires pour l'adrénaline lévogyre.

L'isopropylnoradrénaline lévogyre est active pour des doses 5 à 10 fois plus élevées que celles de l'adrénaline lévogyre ; elle est plus active que le dérivé racémique.

Il entre donc deux mécanismes dans l'action hyperglycémiante de l'isopropylnoradrénaline. A côté de l'action glycogénolytique musculaire reconnue d'une façon très générale et mise en évidence par de nombreux auteurs, nous avons pu mettre en évidence une action glycogénolytique hépatique, plus faible que celle de l'adrénaline, certes, mais réelle, du moins sur le foie isolé du lapin qui paraît plus sensible à l'isopropylnoradrénaline que le rat.

Une réserve doit être faite : nous opérons ici sur un organe isolé, il peut en être autrement sur l'animal entier. En effet, ici, nous observons une glycogénolyse durable qui se manifeste progressivement, s'établissant sur plusieurs demi-heures.

Or, chez l'animal intact, aussi bien pour l'adrénaline que pour l'isopropylnoradrénaline, l'hyperglycémie est brusque et très passagère.

On peut interpréter ceci en suggérant que, chez l'animal entier, l'inactivation de ces amines doit être plus rapide.

ROSENBERG et DISTEFANO, en opérant sur des coupes de foie, avaient fait la même remarque pour le temps de la glycogénolyse hépatique et trouvaient que la quantité de glucose libérée n'était pas en rapport avec l'hyperglycémie.

SOKAL et Coll. (1964) notent que les concentrations de l'adrénaline dans le sang in vivo sont toujours inférieures à celles qui sont nécessaires pour avoir une glycogénolyse hépatique.

KALIEMIE - NATREMIE

Si les effets tensionnels de l'adrénaline et de l'isopropylnoradrénaline sont bien connus, les effets humoraux des deux amines ont été surtout étudiés du point de vue hyperglycémie.

Pour l'adrénaline, on sait que son administration produit une hyperkaliémie forte mais peu durable chez le chien (DELGA et HAZARD, 1954 et 1958). le maximum est atteint 60 à 90 secondes après l'injection (S. TANINO, KVAM et Coll.). Cette hyperkaliémie est suivie par une phase d'hypokaliémie et il ne paraît pas y avoir de relation avec la réaction tensionnelle ; les deux phénomènes paraissent indépendants. Par exemple, après chlorpromazine, on peut observer une nette hyperkaliémie en même temps que de l'hypotension et l'yohimbine ne fait que réduire l'hyperkaliémie adrénalinique.

Etant donné le rôle important du foie dans les variations de la glycémie, HAZARD et Coll. (1961) ont cherché à voir si, après exclusion circulatoire du foie, une dissociation était possible entre la kaliémie et la glycémie. Chez le chien, il n'y a pas de dissociation : on observe simultanément une atténuation des deux phénomènes.

S. TANINO (1960) pense aussi que l'hyperkaliémie et l'hyperglycémie adrénalinique sont produites par un mécanisme similaire.

D'autres auteurs (KVAM et Coll. 1955) ont pu faire une dissociation chez le chien et chez le rat en utilisant les agents bloquant les β récepteurs. Alors que l'hyperglycémie était diminuée, l'hyperkaliémie n'était pas touchée ; ceci aussi bien dans le cas de l'adrénaline que dans celui de l'isopropylnoradrénaline.

Cependant, BURTON et Coll. (1965) trouvent que, sur le foie isolé de rat, les mouvements du glucose et du potassium sont indépendants.

Chez le chat, D. SILVA trouve en 1934 que l'adrénaline est capable de faire monter le taux du potassium plasmatique et que cette augmentation est suivie par une chute au-dessous du taux primitif. En 1963, ELLIS montre que la réponse hyperkaliémique à l'adrénaline est, chez le chat, dissociée de l'hyperglycémie.

Chez le lapin, DELGA et Coll. (1960) opérant sur des animaux anesthésiés trouvent que si l'adrénaline produit une nette hypertension les variations de la kaliémie sont fugaces et beaucoup moins importantes que chez le chien ; les variations de la natrémie sont faibles. ELLICT et Coll. en perfusant des foies de lapin in situ observent après adrénaline une élévation de la concentration du potassium dans le liquide perfusant.

TRAVAIL PERSONNEL -

Nous avons repris l'étude de la kaliémie et de la natrémie après isopropylnoradrénaline chez le chien et chez le lapin, ce produit étant hyperglycémiant et diminuant le taux d'excrétion du Na et du K (FARMER et LOCKETT, 1961).

1 - Chez le lapin -

Conditions expérimentales - Après avoir étudié l'action hyperglycémiante de l'isopropylnoradrénaline chez le lapin non anesthésié, nous avons repris, dans les mêmes conditions expérimentales, l'étude de la kaliémie et de la natrémie.

Nous avons opéré sur un lot de six lapins. Nous avons injecté par voie veineuse, comparativement, l'adrénaline lévogyre et l'isopropylnoradrénaline lévogyre. Pour chacune des hormones, la quantité injectée est de 10 γ p.Kg.

(en base) ; c'est une dose nettement hyperglycémiante et produisant une hypotension avec l'isopropylnoradrénaline et une hypertension dans le cas de l'adrénaline. Nous avons vérifié ces faits chez deux lapins du lot en enregistrant la pression artérielle : pour l'adrénaline, nous avons eu une hypertension de 4 cm. de Hg. et pour l'isopropylnoradrénaline une hypotension de 2 cm. Nous avons utilisé les dérivés lévogyres dans les deux cas puisque, aussi bien pour l'adrénaline que pour l'isopropylnoradrénaline, ce sont les plus actifs des isomères.

Dosages - Le sang recueilli par ponction veineuse à la veine marginale de l'oreille est aussitôt centrifugé, le plasma est dilué au cinquantième en vue du dosage du potassium, puis au centième pour celui du sodium. Ces dosages sont réalisés par spectrophotométrie de flamme. Les prises de sang sont faites avant et à 1 min., 5 min., 10 min., 20 min., 30 min., 60 min. après l'administration du produit étudié.

Résultats - Comme les auteurs précédents nous avons trouvé que les variations de la natrémie sont faibles et non significatives.

Les résultats pour la kaliémie sont reportés dans le tableau ci-après :

Augmentation du potassium en mg/l. de plasma

Lapins n°	Après adrénaline	Après isopropylnoradrénaline
65	0	30
66	35	15
73	50	0
74	20	20
75	20	15
76	35	25

Le maximum d'augmentation est à 1 min. après l'injection et il ne semble pas, contrairement au chien et au chat, que cette hyperkaliémie soit suivie par une hypokaliémie.

Conclusion - Aussi bien après l'adrénaline lévogyre qu'après l'isopropylnoradrénaline lévogyre nous avons observé une hyperkaliémie faible. L'adrénaline paraît un peu plus active que l'isopropylnoradrénaline mais il est très difficile, les variations du potassium étant faibles, de faire une comparaison très exacte.

2 - Chez le chien :

Conditions expérimentales - Nous avons repris la comparaison des deux produits chez le chien anesthésié au chloralose, soumis à la respiration artificielle dans le but d'éviter des variations du potassium plasmatique d'ordre respiratoire.

La pression artérielle est enregistrée à la carotide grâce à un manomètre de LUDWIG et les prises de sang sont faites simultanément dans l'artère fémorale. L'adrénaline lévogyre et l'isopropylnoradrénaline lévogyre sont injectées dans la veine saphène.

Dosages - Comme pour le lapin, la kaliémie et la natrémie sont déterminées par spectrophotométrie de flamme dans le plasma. La glycémie est déterminée sur 0,10 ml. de sang total par la microméthode de HAGEDORN-JENSEN.

Résultats -

Chien ♂ 11 Kg.

	K. en mg./l. plasma	Na g./l. plasma	Glucose g./l. sang
Avant	150	3,6	0,95
Adrénaline 1 = hypertension de 5 cm. de mercure 2 γ /Kg I.V.			
1 min.	165	3,6	
5 min.	125	3,7	1,19
10 min.	125	3,8	1,21
20 min.	130	3,7	0,97
30 min.	140	3,7	0,97
60 min.	135	3,7	0,90
Après une haure de repos :			
Avant	130	3,7	0,90
Isopropylnor-adrénaline 1 = hypotension de 8 cm. de mercure 2 γ /Kg. I.V.			
1 min.	165	3,7	
5 min.	125	3,9	1,23
10 min.	120	3,8	1,25
20 min.	120	3,9	1,15
30 min.	120	3,9	1,08
60 min.	120	3,9	1,08

L'hyperkaliémie présente un maximum à 1 min. dans le cas des prises de sang faites mais, l'action étant très fugace, le maximum réel doit être plus précoce. On observe une hypokaliémie après l'hyperkaliémie. Les variations de la natrémie ne sont pas significatives. Dans les deux cas, l'hyperglycémie est maximum 10 min. après l'injection. Ici l'isopropylnoradrénaline se révèle un peu plus hyperglycémiante (38 p.100 d'augmentation) que l'adrénaline lévogyre (27 p.100 d'augmentation).

Chien ♂ 9 Kg.

	K. en mg./l. plasma	Na g./l. plasma	glucose g./l. sang
Avant	140	3,3	0,86
Isopropylnor-adrénaline 1 = hypotension de 6 cm. de mercure. 3 γ /Kg. I.V.			
30 sec.	190	3,6	
2 min.	145	3,6	1,15
5 min.	120	3,4	1,26
10 min.	125	3,4	1,20
20 min.	130	3,7	1,01
30 min.	135	3,6	0,97
Après une heure de repos :			
Avant	140	3,8	0,84
Adrénaline 1 = hypertension de 6 cm. de mercure. 3 γ /Kg. I.V.			
30 sec.	200	3,9	
2 min.	170	3,8	1,28
5 min.	120	3,7	1,30
10 min.	120	3,8	1,20
20 min.	110	3,7	1,01
30 min.	120	3,9	0,97

Pour une dose de 3 γ /Kg. en injection rapide par voie veineuse nous avons, aussi bien dans le cas de l'adrénaline que dans celui de l'isopropylnoradrénaline une hyperkaliémie manifeste qui présente un maximum à 30 secondes après l'injection.

Cette hyperkaliémie est suivie par une hypokaliémie de beaucoup plus longue durée. Pour les deux produits, les variations de la kaliémie paraissent sensiblement égales.

La natrémie ne subit que peu de modifications.

L'hyperglycémie due à l'isopropylnoradrénaline est de 46 p.100 ; pour l'adrénaline, elle est de 54 p.100. Dans les deux cas le maximum est à 5 min.

Conclusion - Chez le chien, l'isopropylnoradrénaline lévogyre, fortement hypotensive, se révèle au moins aussi hyperglycémiante que l'adrénaline lévogyre.

Les deux produits entraînent peu de variations de la natrémie.

Les variations de la kaliémie sont comparables ; l'action est fugace et elle est suivie d'une phase d'hypokaliémie.

RESUME

Dans la première partie, nous avons établi les spectres d'activation et de fluorescence de l'isopropylnoradrénaline qui permettent le dosage d'une solution pure. Nous nous sommes intéressés au problème particulier posé par les solutions mixtes d'adrénaline et d'isopropylnoradrénaline. Il n'existe pas de différences suffisantes entre les spectres des deux substances pour permettre un dosage séparatif.

Les dosages fluorimétriques montrent qu'une grande partie de l'isopropylnoradrénaline injectée chez le chien au cours de perfusions intraveineuses continues ne peut être retrouvée dans le plasma.

Nous avons étudié certaines actions physiologiques :

Les actions tensionnelles de l'adrénaline et de l'isopropylnoradrénaline les opposent l'une étant hypertensive et l'autre hypotensive. Il faut noter toutefois que les petites doses d'adrénaline peuvent se révéler hypotensives et que l'isopropylnoradrénaline est hypertensive après post-hypophyse et ergotamine. Les adrénalinotoniques, les adrénalinoverseurs agissent de façon identique, renforçant l'action hypotensive normale de l'isopropylnoradrénaline tandis que les inhibiteurs des récepteurs β la suppriment.

Action inhibitrice sur l'intestin isolé de lapin. L'adrénaline et l'isopropylnoradrénaline inhibent le péristaltisme intestinal et provoquent une chute du tonus. Ce sont les isomères lévogyres qui sont les plus actifs pour les deux produits. En étudiant des dérivés des fonctions amine et alcool on voit que c'est la structure de l'adrénaline qui est la plus favorable pour l'inhibition intestinale.

Action bronchodilatatrice. Ici, l'isopropylnoradrénaline se révèle plus active que l'adrénaline pour son action bronchodilatatrice antiacétylcholinique chez le cobaye. Les isomères lévogyres sont les plus actifs.

Pour l'action hyperglycémiante toute modification apportée à la fonction amine ou à la fonction alcool de l'adrénaline diminue l'activité hyperglycémiante. Chez le lapin, par voie veineuse, c'est l'isopropylnoradrénaline lévogyre qui a le pouvoir hyperglycémiant le plus proche.

Dans une dernière partie, nous avons essayé d'étudier le mécanisme de l'action hyperglycémiante chez le lapin.

La spartéine qui peut partiellement servir à différencier plusieurs types d'hyperglycémie permet de rapprocher ici les hyperglycémies dues à l'adrénaline et à l'isopropylnoradrénaline.

L'étude de la glycogénolyse du foie isolé de lapin nous a permis de mettre en évidence un pouvoir glycogénolytique pour l'isopropylnoradrénaline. Il est cependant inférieur à celui de l'adrénaline mais peut contribuer, à côté de la glycogénolyse musculaire, à produire l'hyperglycémie.

Les variations plasmatiques du sodium et du potassium sont identiques après adrénaline et isopropylnoradrénaline.

Discussion -

On a tenté d'expliquer toutes les actions des amines sympathomimétiques par la théorie des récepteurs d'AHLQUIST ; nous avons vu que pour les actions tensionnelles, intestinales, bronchodilatatrices, hyperglycémiantes, certaines difficultés d'interprétation ont conduit à proposer des modifications de cette théorie de base. Si la plupart des actions peuvent ainsi trouver une explication, il n'en est pas de même pour les phénomènes d'inversion et surtout de désinversion de l'adrénaline et de l'isopropylnoradrénaline.

AHLQUIST, R.P. (1948) -

Am. J. Physiol., 153, 586-600.

AHLQUIST, R.P. (1959) -

Pharmacol. Rev., 11, 441-442.

AHLQUIST, R.P. - LEVY, B. (1959) -

J. Pharmacol., 127, 147-149.

AMBRUS, J.L. - JOHNSON, G.C. - CHERNICH, W.S. et HARRISSON, J.W.E. (1955) -

J. Pharmacol., 113, 2.

ANDREWS, W.H.H. (1953) -

Ann. trop. med. Parasit., 47, 146-155.

ANDREWS, W.H.H., - HECKER, R. - MAEGRAITH, B.G. (1956) -

J. Physiol. Lond., 132, 509-521.

ARIENS, E.J. (1961) -

Biochem. Pharmacol., 8, 115.

ASHMORE, J. - PRESTON, J.E. - LOVE, W.C. (1962) -

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 109, 291-293.

AVIADO, D.M. - WNUCK, A.L. - DE BEER, E.J. (1958) -

J. Pharmacol., 122, 406-417.

BARCROFT, H. - KONZETT, H. (1949) -

J. Physiol. (London), 110, 194-204.

BAREILLER-FOUCHE, G.J. (1939) -

Thèse doctorat en médecine, Paris (Ed. Arnette).

BEARN, A.G. - BILLING, B. et SHERLOCK, S. (1951) -

J. Physiol. (London), 115, 430-441.

BEAUVALLET, M. (1946) -

C.R. Soc. Biol., 140, 108-110.

BECCARI, E. - BERETTA, A. et LAWENDEL, J.S. (1953) -

Science, 118, 249-250.

BELFORD, J. et FEINLIEB, M.R. (1964) -

Biochem. Pharmacol., 13, 125-127.

BENARD, H. - TISSIER, M. - DERMER, L. - BAREILLER, G. et PEQUIGNOT, H. (1938) -

C.R. Soc. Biol., 129, 746-749.

BENARD, H. - TISSIER, M. - DERMER, L. - BAREILLER, G. et PEQUIGNOT, H. (1939) -

C.R. Soc. Biol. 130, 1237-1240.

BEYTH, J. et GUTMAN, J. (1965) -

Brit. J. Pharmacol., 24, 612-623.

BIANCHI, A. et DE VLEESCHHOUVER, G.R. (1962) -

Arch. Int. Pharmacodyn., 135, 472-480.

BRAUER, R.W. - PESSOTTI, R.L. et PIZZOLATO, P. (1951) -

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 78, 174-181.

BURTON, S.D. et ISHIDA, T. (1965) -

Amer. J. Physiol., 209, 1145-1151.

BUTTERWORTH, K.R. (1963) -

Brit. J. Pharmacol., 21, 378-392.

BUTTERWORTH, K.R. (1964) -

Inter. J. Neuropharmacol., 3, 23-25.

CAMPBELL, D. et MORGAN, T.N. (1933) -

J. Pharmacol., 49, 456-465.

CANNON, W.B. et ROSENBLUETH, A. (1933) -

Am. J. of Physiol., 104, 557-574.

CASTRO de la MATA, R. - PENNA, M. - AVIADO, D.M. (1962) -

J. Pharmacol., 135, 197-203.

CAVALCA, L. - GILARDI, F. et MARINI, U. (1955) -

Atti. Soc. Lomb. Sci. Med. Biol., 10, 147-154.

CAVALCA, L. et GILARDI, F. (1955) -

Atti. soc. Lomb. Sci. Med. Biol., 10, 154-158.

CHESNEY, E.W. Mc. - AULIFF, K.P. Mc. et BLUMBERG, H. (1949) -

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 71, 220-223.

CLAASSEN, V. et NOACH, E.L. (1960) -

Arch. Int. Pharmacodyn., 126, 332-340.

COBBOLD, A.F. - GINSBURG, J. et PATON, A. (1960) -

J. Physiol. (London), 151, 539-550.

CORET, I.A. et VAN DYKE, H.B. (1949) -

J. Pharmacol., 95, 415-420.

CORI, C.F. et CORI, G.T. (1929) -

J. Biol. Chem., 84, 683-698.

CORI, C.F. (1931) -

Physiol. Rev., 11, 143-275.

CORI, C.F. et WELCH, A.D. (1941) -

J. Amer. Med. Assoc., 116, 2590-2596.

CRAIG, A.B. (1965) -

J. Pharmacol., 149, 346-350.

CUTCHEON, R.S. Mc. et AHLQUIST, R.P. (1959) -

J. Amer. Pharm. Assoc. Sci., 48, 647-649.

CUTCHEON, R.S. Mc. (1960) -

J. Amer. Pharm. Assoc. Sci., 49, 714-716.

CUTCHEON, R.S. Mc. (1962) -

J. Pharmacol., 136, 209-212.

DALE, H.H. (1906) -

J. Physiol. (London) 34, 163-206.

DARBY, T.D. - GOLDBERG, L.I., GAZES, P.C. et ARBEIT, S.R. (1957) -

J. Pharmacol., 119, 248-254.

DARBY, T.D. - SPROUSE, J.H. et WALTON, R.P. (1958) -

J. Pharmacol., 122, 386-395.

DE CARO, L.G. - GRANA, E. et MINELLI, R. (1960) -

Bull. Soc. Ital. Biol. Sper., 36, 286-289.

DELGA, J. et HAZARD, R. (1954) -

C.R. Soc. Biol., 148, 1802-1804.

DELGA, J. et HAZARD, R. (1958) -

Arch. int. Pharmacodyn., 117, 88-99.

DELGA, J. - HAZARD, R. - OLIVE, O. et MIZOULE, J. (1960) -

C.R. Soc. Biol., 154, 941-944.

DERMER, L. (1935) -

Thèse doctorat en médecine. Paris (Ed. Jouve et Cie)

D' SILVA, J.L. (1934) -

J. Physiol. (London), 82, 393-398.

EAKINS, K.E. et LOCKETT, M.F. (1961) -

Brit. J. Pharmacol., 16, 108-115.

a - EHRLEN, I. (1948) -

Farm. Revy., 47, 242-250.

b - EHRLEN, I. (1948) -

Farm. Revy., 47, 321-326.

ELLIOTT, F.S. - LEVIN, F.M. et SHOEMAKER, W.C. (1960) -

J. Pharmacol., 150, 61-66.

ELLIS, S. (1951) -

J. Pharmacol., 101, 92-100.

ELLIS, S. - DAVIS, A.H. et ANDERSON, H.L. (1955) -

J. Pharm., 115, 120-125.

ELLIS, S. (1956) -

Pharmacol., Rev., 8, 485-562.

ELLIS, S. (1959) -

Pharm. Rev., 11, 469-479.

ELLIS, S. et BECKETT, S.B. (1963) -

J. Pharmacol., 142, 318-326.

ERLIJ, D. - CETRANGOLO, R. et VALADEZ, R. (1965) -

J. Pharmacol., 149, 65-70.

FARMER, J.B. et LOCKETT, M.F. (1961) -

Arch. Intern. physiol. bioch., 69, 277-283.

FARMER, J.B. et LOCKETT, M.F. (1961) -

J. Pharmacy. Pharmacol., 13, 413-415.

FIESSINGER, N. - BENARD, H. - CATTAN, R. et HERBAIN, M. (1934) -

C.R. Soc. Biol., 116, 413-416.

FIESSINGER, N. - BENARD, H. - HERBAIN, L. - DERMER, L. et BAREILLER, G. (1939) -

Annales de médecine, 45, 1-36.

FISHER, R.A. et YATES, F. (1937) -

Oliver and Boyd London 138 pages.

FLEMING, W.W. et KENNY, A.D. (1964) -

Brit. J. Pharmacol., 22, 267-274.

FOGLIA, V.G. - DOMINGUEZ, A.E. et RAMASSO, J.C. (1963) -

C.R. Soc. Biol., 157, 1810-1811.

FUGAZZA, J. (1963) -

J. Physiol. Paris, 55, supplément au n°5.

FURCHGOTT, R.F. (1959) -

Pharm. Rev., 11, 429-441.

GADDUM, J.H. et SCHILD, H. (1934) -

J. Physiol. (London). 80, 9-10.

GARB, S. (1950) -

Proc. soc. exp. biol. med., 73, 134-135.

GARB, S. - PENNA, M. et GANZ, A. (1956) -

Amer. J. Physiol., 185, 332-336.

GLOVER, W.E. - GREENFIELD, A.D.M. et SHANKS, R.G. (1962) -

Brit. J. Pharmacol., 19, 235-244.

GLOVER, W.E. - SHANKS, R.G. et STANFORD, C.F. (1964) -

Brit. J. Pharmacol., 22, 166-175.

GRAHAM, J.D.P. et JAMES, D.M. (1952) -

J. Physiol. (London), 118, 479-485.

GREGG, D.E. (1933) -

Am. J. Physiol., 103, 79-88.

GRUBER, C.M. et MATTHEWS, R.J. (1953) -

Arch. exp. Path. Pharmacol., 219, 1-10.

GUTMAN, J. - REYTH, J. et BUTTERWORTH, K.R. (1964) -

Nature, G.B., 203, 1291-1292.

HAGEDORN, H.C. et JENSEN, B.N. (1923) -
Buichem., Z. 135, 46-58.

HARICHAUX, P. - SCHMITT, H. - MOLINE, J. et LAUHIC, M. (1965) -
J. Physiol. 57, 624-625.

HARVEY, S.C. et NICKERSON, M. (1953) -
J. Pharmacol., 108, 281-291.

HAZARD, R. et LARDE, R. (1933) -
C.R. Soc. Biol., 112, 550-552.

HAZARD, R. et VAILLE, C. (1935) -
C.R. Soc. Biol., 118, 864-866.

HAZARD, R. - BEAUVALLET, M. et GIUDICELLI, R. (1947) -
C.R. Soc. Biol., 141, 219-220.

HAZARD, R. - BEAUVALLET, M. et GIUDICCELLI, R. (1947) -
C.R. Soc. Biol., 141, 591-592.

HAZARD, R. - BEAUVALLET, M. et GIUDICELLI, R. (1948) -
C.R. Soc. Biol., 142, 187-189.

HAZARD, R. - BEAUVALLET, M. et GIUDICELLI, R. (1948) -
C.R. Soc. Biol., 142, 185-187.

HAZARD, R. - BEAUVALLET, M. et GIUDICELLI, R. (1948) -
C.R. Soc. Biol., 142, 885-886.

HAZARD, R. - BEAUVALLET, M. et GIUDICELLI, R. (1948) -
C.R. Soc. Biol., 142, 189-192.

HAZARD, R. - BEAUVALLET, M. et GIUDICELLI, R. (1948) -
Arch. int. Pharmacodyn., 137, 504-508.

HAZARD, R. - BEAUVALLET, M. et GIUDICELLI, R. (1951) -
C.R. Soc. Biol., 145, 564-565.

HAZARD, R. - BEAUVALLET, M. et GIUDICELLI, R. (1952) -
C.R. Soc. Biol., 146, 181-183.

a - HAZARD, R. - BEAUVALLET, M. HAZARD, J. et SOLIER, M. (1958) -
C.R. Soc. Biol., 152, 1050-1053.

b - HAZARD, R. - BEAUVALLET, M. - DELGA, J. - HAZARD, J. - LARNO, S. et MOUILLE, P. (1958) -
C.R. Soc. Biol., 152, 1683-1685.

HAZARD, R. - BEAUVALLET, M. - DELGA, J. et MOUILLE, P. (1961) -
C.R. Soc. Biol., 155, 77-79.

HAZARD, R. (1962) -
Arch. int. pharmacodyn., 139, 494-498.

HAZARD, R. - BEAUVALLET, M. - GIUDICELLI, R. - MOUILLE, P. et RENIER-CORNEC, A.- (1963) -
Arch. int. pharmacodyn., 143, 331-336.

HAZARD, R. et MOUILLE, P. (1963) -
C.R. Soc. Biol., 157, 516-519.

HAZARD, R. - BEAUVALLET, M. - GOUILLET, G. et MOUILLE, P. (1964) -
C.R. Soc. Biol., 158, 46-48.

HAZARD, R. et MOUILLE, P. (1965) -
J. Physiol. (Paris), 57, 399-406.

HAZARD, R. - BEAUVALLET, M. - MOUILLE, P. et GOUILLET, G. (1965) -
C.R. Soc. Biol., 159, 1090-1093.

HEBB, C. et KONZETT, H. (1949) -
J. Pharmacol., 96, 228-237.

HELLER, J.H. - SETLOW, R.B. et MYLON, E. (1950) -
Amer. J. Physiol., 161, 268-277.

HERMANN, H. - CHATONNET, J. et VIAL, J. (1954) -
J. Physiol. (Paris), 46, 384-386.

HORNBROOK, H.R. et BRODY, S.N. (1963) -
J. Pharmacol., 140, 295-307.

HRUBETZ, M.C. et BLACKBERG, S.N. (1938) -
Amer. J. Physiol., 122, 759-764.

HYNIE, S. - WENKE, M. et MUHLBACHOVA, E. (1961) -
Arzneimittel-Forsch. Dtsch. 11, 858-861.

JACOB, J. et MAITRE, L. (1961) -
Biochem. Pharmacol., 8, 12.

KENNEDY, B.L. et ELLIS, S. (1963) -
Fed. Proc., 22, 449.

KENNY, A.D. et FLEMING, W.W. (1965) -
Proc. Soc. exp. biol. med., 119, 255-258.

KEPINOV, L. (1949) -
Arch. int. Physiol., 56, 346-349.

KEPINOV, L. (1949) -

C.R. Soc. Biol., 143, 606-608.

KONZETT, H. (1940) -

Arch. exp. path. pharmacol., 197, 27-40.

KONZETT, H. (1940) -

Arch. exper. path. pharmacol., 197, 1-56.

KVAM, D.C. - RIGGILO, D.A. et LISH, P.M. (1965) -

J. Pharmacol., 149, 183-192.

LACROIX, E. et LEUSEN, I. (1965) -

J. Physiol. (Paris), 57, 115-216.

LANDS, A.M. (1949) -

Pharmacol. rev., 1, 279-309.

LANDS, A.M. - LUDUENA, F.P. - GRANT, J.I. - ANANENKO, E. et TAINTER, M.L.(1950)

J. Pharmacol., 100, 284-297.

LANDS, A.M. (1952) -

Amer. J. Physiol., 169, 11-21.

LANDS, A.M. et HOWARD, J.W. (1952) -

J. Pharmacol., 106, 65-76.

LANDS, A.M. et TAINTER, M.L. (1953) -

Arch. exp. path. Pharmacol., 219, 76-90.

LANDS, A.M. - LUDUENA, F.P. et TULLAR, B.F. (1954) -

HCL. J. Pharmacol., 111, 469-474.

LARNO-VACHERON, S. (1960) -

C.R. Soc. Biol., 154, 263-265.

LARNO-VACHERON, S. (1960) -

C.R. Soc. Biol., 154, 944-946.

LEVINE, R.A., PESCH, L.A. - KLATSKIN, G. et GIARMAN, N.J. (1964) -

J. Clin. Invest., 43, 797-809.

LEVINE, R.A. (1965) -

Amer. J. Physiol., 208, 317-323.

LEVY, B. et AHLQUIST, R.P. (1960) -

J. Pharmacol. 130, 334-339.

LOCKETT, M.F. (1954) -

Brit. J. Pharmacol., 9, 498-505.

LUDUENA, F.P. - VON EULER, L. - TULLAR, B.F. et LANDS, A.M. (1957) -

Arch. int. pharmacodyn., 111, 392-400.

a - LUND, A. (1949) -

Acta. pharmacol., toxicol., 5, 75-94.

b - LUND, A. (1949) -

Acta. pharmacol., toxicol., 5, 121-128.

c - LIND, A. (1949) -

Acta. pharmacol., toxicol., 5, 231-247.

LUNDHOLM, L. et SVEDMYR, N. (1964) -

Acta. physiol. scand., 62, 60-67.

MAENGWYN-DAVIES, G.D. et WALZ, D.T. (1957) -

Arch. int. pharmacodyn., 113, 422-426.

MAENGWYN-DAVIES, G.D. - WALZ, D.T. et KOPPANYI, T. (1961) -

Arch. int. pharmacodyn., 134, 61-75.

MARSH, D.F. - PELLETIER, M.H. et ROSS, C.A. (1948) -

J. Pharmacol., 92, 108-120.

MICHAEL, MC. J. (1932) -

J. Physiol. (London), 75, 241-263).

MILLER, L.L. - BLY, C.G. - WATSON, M.L. et BALE, W.F. (1951) -

J. exper. Med., 94, 431-453.

MORAN, N.C. et PERKINS, M.E. (1958) -

J. Pharmacol., 124, 223-237.

NAKANO, J. - GIFF, Mc J.C. - ZAKERT, H. - GUGGENHEIM, F.G. et WEGRIA, R. (1961) -

Arch. int. pharmacodyn., 133, 400-411.

NORTHROP, G. (1963) -

Dissert. Abstr. U.S.A., 24, 1646 (Res. Thèse).

NORTHROP, G. et PARKS, R.E. (1964) -

J. Pharmacol., 145, 135-141.

OSSWALD, W. et GUIMARAES, S. (1962) -

Arch. exp. Path. Pharmakol. 243, 1-15.

PAGET, M. (1930) -

Bull. Sci. Pharm. 37, 537-538.

PAGET, M. et LEBLOND, C.P. (1930) -

J. Pharm. Chim., 12, 531.

POL VAN DER, MC. (1956) -

Acta. Physiol. Pharmacol. Neerl. 4, 524-531.

POL VAN DER, MC. (1956) -

Acta. physiol. Pharmacol. Neerl. 4, 532-540.

POL VAN DER, MC. (1956) -

Acta. Physiol. Pharmacol. Neerl. 4, 541-546.

POWELL, C.E. et SLATER, I.H. (1958) -

J. Pharmacol. 122, 480-488.

PRICE, H.L. (1959) -

Pharm. Rev., 11, 273-275.

ROBERTS, D. et LOCKETT, M.F. (1961) -

J. Pharm. Pharmacol., 13, 631-633.

ROBERTS, D.J. (1964) -

J. Pharm. Pharmacol., 16, 313-322.

ROBERTS, D.J. (1965) -

Brit. J. Pharmacol., 24, 735-741.

ROSENBERG, F.J. et DISTEFANO, V. (1962) -

Amer. J. Physiol., 203, 782-788.

ROSENBERG, F.J. et DISTEFANO, V. (1963) -

Arch. int. pharm., 145, 81-88.

SOKAL, J.E. - MILLER, L.L. et SARCIONE, E.J. (1958) -
Am. J. Physiol., 195, 295-300.

SOKAL, J.E. - SARCIONE, E.J. et HENDERSON, A.M. (1964) -
Endrocrinology, 74, 930-938.

STAHL, J. - DORNER, M. et FINCKER, L. (1961) -
C.R. Acad. Scienc., 252, 2445.

"STUDENT" (1925) -
Metron., 5, 105-120.

SARADA, SUBRAHMANYAN (1958) -
Current. Sci. (India), 27, 15-17.

SUTHERLAND, E.W. (1950) -
Rec. Prog. Horm. Res., 5, 441-459.

SUTHERLAND, E.W. et CORI, C.F. (1951) -
J. Biol. chem., 188, 531-545.

TANINO, S. (1960) -
Nippon Yakurigaku. Zasshi 60, 516-528.

TIFFENEAU, R. et BEAUVALLET, M. (1945) -
C.R. Soc. Biol., 139, 944-945.

TOHORU, YUI - YUJI TAKEO (1957) -
Japan. J. Pharmacol., 7, 61-64.

VAILLE, C. (1937) -
Thèse Pharmacie. Imprimerie P. et A. Davy, Paris.

VAN ROY, F.P. et SCHULHOF, L.W. (1961) -

Arch. Int. Pharmacodyn., 130, 368-373.

VON EULER, U.S. (1959) -

Pharmacol.Rev., 11, 262-268.

VRIJ, C. JZN. - GHO, B.K. - DE GROOT, C.A. et WEBER, J.F. (1956) -

Acta Physiol., Pharmacol. Neerl., 4, 547-554.

WHELAN, R.F. (1952) -

J. Physiol. (London), 118, 575-587.

WHELAN, R.F. et LANDE (I.S. de la) (1963) -

Brit. Med. Bull., 19, 125-131.